

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

VERGLEICHENDE MANOMETRISCHE
UNTERSUCHUNGEN AN ACHALASIE-
PATIENTEN UND GESUNDEN PROBANDEN –
WIRKUNG VON MOTILIN,
CHOLECYSTOKININ UND ATROPIN
AM OBEREN GASTROINTESTINALTRAKT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Manfred Kohler
aus Würzburg

1903

1983 № 406



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

VERGLEICHENDE MANOMETRISCHE
UNTERSUCHUNGEN AN ACHALASIE-
PATIENTEN UND GESUNDEN PROBANDEN –
WIRKUNG VON MOTILIN,
CHOLECYSTOKININ UND ATROPIN
AM OBEREN GASTROINTESTINALTRAKT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Manfred Kohler
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Lux

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1983

GEWIDMET

MEINER FRAU

UND

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0097

1. Einleitung

Das Krankheitsbild Achalasie

1 - 10

2. Methodik

2.1 Probanden

11

2.2 Verwendete Substanzen

11 - 13

2.3 Meßverfahren

14 - 15

2.4 Versuchsdurchführung

16 - 17

2.5 Auswertung der Meßergebnisse

17 - 21

2.6 Statistik

21

3. Ergebnisse

3.1 Versuch mit Motilin und Cholecystokinin (1. Versuchstag)

3.1.1 Allgemeines

22

3.1.2 Druckverlauf nach Gabe von
Motilin 0,1 $\mu\text{g/kg}$

22 - 23

3.1.3 Druckverlauf nach Gabe von
Motilin 0,2 $\mu\text{g/kg}$

23 - 31

3.1.4 Druckverlauf nach Gabe von
Motilin 0,4 $\mu\text{g/kg}$

32 - 33

3.1.5 Druckverlauf nach Gabe von
Cholecystokinin

33 - 38

3.1.6 Zusammenfassung (1. VT)

39

3.2 Versuch mit Atropin und Motilin
(2. Versuchstag)3.2.1 Druckverlauf nach Gabe von
Atropin

40 - 41

3.2.2 Druckverlauf nach Gabe von
Motilin 0,1, 0,2, 0,4 $\mu\text{g/kg}$

41 - 47

3.2.3 Zusammenfassung (2. VT)

48

3.3 Zusammenfassung (1. und 2. VT)

49 - 50

3.4 Das Zeitintervall 0 - 6 min

51 - 56

3.4.1 Ergebnisse

57 - 61

3.4.2 Zusammenfassung

62

4. Diskussion

4.1 Zur Methodik	63 - 66
4.2 Motilin	67 - 75
4.3 Atropin	76 - 78
4.4 Cholecystokinin	79 - 84

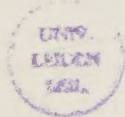
5. Literaturverzeichnis	85 - 92
-------------------------	---------

Danksagung

Lebenslauf

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

G	Gesunde Probanden
A	Achalasie-Patienten
Mot.	13-Norleucin-Motilin [$\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/h]
CCK	Cholecystokinin [1 IE/kg Körpergewicht/h]
Atr.	Atropin [0,012 mg/kg Körpergewicht/h]
Ö 1	Meßstelle im mittleren Ösophagusdrittel
Ö 3	Meßstelle im unteren Ösophagusdrittel
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter (= LES)
F	Meßstelle im Magenfundus
GI	Gastrointestinal-
MMI	Magenmotilitätsindex [$\text{mmHg} \times \text{s}$]
1. VT	1. Versuchstag mit Motilin und Cholecystokinin
2. VT	2. Versuchstag mit Atropin und Motilin
X	Signifikant unterschiedliches Druckverhalten beim Vergleich der beiden Kollektive A und G zu einem bestimmten Zeitpunkt des VT; die Wahrscheinlichkeit p liegt zwischen .050 und .010 bzw.
*	p ist kleiner als .010
∇	Signifikant unterschiedliches Druckverhalten bei ein und demselben Kollektiv (z.B. G) beim Vergleich des 1. mit dem 2. Versuchstag; die Wahrscheinlichkeit p liegt zwischen .050 und .010 bzw.
▼	p ist kleiner als .010



1. EINLEITUNG

=====

Das Krankheitsbild der Achalasie mit den charakteristischen Beschwerden (Dysphagie, Regurgitation, retrosternales Druckgefühl) und deren symptomatische Behandlung durch Dehnung der Kardia ist seit langem bekannt. Erstmals beschrieben wurde die Symptomatik durch *Thomas Willis* im Jahre 1674 (64). Er führte zu dieser Zeit bereits eine Dehnungsbehandlung mit einem Stab aus Fischbein durch, dessen Ende eine schwammartige Auftreibung besaß (64, 66, 72). Der heute geläufige Begriff 'Achalasie' wurde 1915 von *A. F. Hertz* geprägt (64). Die wichtigsten objektiven Kennzeichen der Erkrankung sind das gleichzeitige Fehlen der primären, schluckreflektorischen Peristaltik im Speiseröhrenkörper und der damit verbundenen Erschlaffung des unteren Ösophagus sphinkters (UÖS) während des Schluckaktes (72) bei erhöhtem Basaldruck des UÖS.

Hauptmanifestationsalter der Achalasie ist das vierte bis sechste Lebensjahrzehnt (36). Sie tritt jedoch in jedem Lebensalter auf und ist bereits bei Neugeborenen und Säuglingen gesehen worden (72). Männer erkranken ebenso häufig wie Frauen (39, 44). Die Inzidenz beträgt etwa 1/100 000 pro Jahr (39, 64). Seit 1960 wurde auch vereinzelt eine familiäre Häufung der Achalasie beschrieben (45, 46, 72).

Die Symptomatik beginnt bisweilen plötzlich im Gefolge von Schreckereignissen oder emotionalem Stress, meist aber allmählich mit dem Gefühl der Behinderung des Schluckaktes, mit Dysphagie und eventuell in Verbindung mit Regurgitation und retrosternalen Schmerzen ((72), s. Tab. 1.1 und Tab. 1.2). Röntgenologisch und manometrisch findet sich im Stadium 1 eine Hyperaktivität der Kardia bei geringfügig dilatiertem Ösophagus (Durchmesser kleiner 4 cm (64)). Später nimmt die Dilatation des unteren Ösophagusdrittels zu (Stadium 2). Häufig bleibt dieses Stadium relativ symptomarm und klinisch stumm, da die Dysphagie oft nur intermittierend auftritt (39). Das Vollbild der Erkrankung (Stadium 3) ist gekennzeichnet durch eine massive Dilatation (atonischer Megaösophagus, Durchmesser größer als 6 cm) sowie durch eine Elongation des Ösophagus bei stark verengtem und zugespitztem distalen Ösophagussegment (39, 64). Der Patient klagt über retro-

Tab. 1.1: Stadieneinteilung der Achalasie (5, 64)

	MILDE FORM	MITTELSCHWERE FORM	SCHWERE FORM
A) <u>Ösophagus-</u> <u>durchmesser</u> (radiol.)	< 4 cm	4 - 6 cm	> 6 cm
B) <u>Symptomatik</u> 1. Dysphagie 2. Regurgitation 3. Retrosternalschmerz 4. Gewichtsverlust	intermittierend keine ähnlich dem 'Diffusen Ösophagus- spasmus' mäßig	permanent sofort tritt nicht mehr auf zunehmend	minimal verzögert persistiert Kachexie
C) <u>Manometrische</u> <u>Befunde</u> 1. UÖS 2. Peristaltik 3. Mecholyl- Test	kurze, partielle Erschlaffung Aperistaltik positiv	kurze, partielle Erschlaffung simultane Kon- traktionen positiv	keine Erschlaffung keine Reaktion falsch negativ
D) <u>Radiologische</u> <u>Befunde</u> 1. Dilatation 2. Motilität 3. Retention	geringfügig gesteigert, ungeordnet geringfügig	diffus simultane Kon- traktionen beachtlich	massiv; ge- wundener, elongierter Ösophagus Fehlen von Kontraktions- wellen sehr stark

Tab. 1.2: Stadieneinteilung der Achalasie
nach Beschwerdebild und Röntgenbefund,
modifiziert nach (39) und (66)

Stadium 1

- geringfügig dilatierter Ösophagus
- beginnende Dysphagie
- Regurgitation möglich
- tertiäre Peristaltik und Entleerungsverzögerung
- keine pulmonalen und sonstigen Komplikationen

Stadium 2

- zunehmende Ösophagusdilatation
- intermittierende / ständige Dysphagie
- Regurgitation häufig
- tertiäre Peristaltik, bisweilen Peristaltik fehlend
- pulmonale Komplikationen, Gewichtsabnahme

Stadium 3

- massive tubuläre Ösophagusdilatation und -elongation
- verstärkte Dysphagie
- häufige Spontanregurgitation, v.a. nachts
- Fehlen einer geordneten Peristaltik, Obstruktion
- pulmonale Komplikationen, Gewichtsabnahme

sternales Druckgefühl und Schmerzen als Folge der Obstruktion (u.U. Imitation einer Angina pectoris (6)) und über Gewichtsabnahme, die bis hin zur Kachexie führen kann und Vitaminmangelerscheinungen im Gefolge hat (39, 44, 64, 66).

Die in den beiden anfänglichen, milden Stadien bisweilen sofort und aktiv nach Nahrungsaufnahme, im Spätstadium bei schlaffer und stark dilatierter Speiseröhre häufig nachts passiv und verzögert auftretende Regurgitation (72) birgt stets die Gefahr von Komplikationen wie chronischen Bronchitiden, Aspirationspneumonien, Lungenabszessen und Bronchiektasen

in sich (39, 44, 64). Als häufigste Komplikation findet sich eine Retentionsösophagitis (64). Seltene Komplikationen sind Blutungen auf dem Boden von Erosionen und Ulzerationen (44), mediastinale Kompression durch einen hochgradig dilatierten Ösophagus (44), totaler AV-Block mit synkopalen Anfällen (39) und epiphrenische Divertikel (64). Es sei auch hingewiesen auf die starke Einschränkung der Bewegungsfreiheit der betroffenen Patienten. Die Nahrungsaufnahme erfordert einen großen Zeitaufwand, und teilweise sind bizarre Manöver erforderlich, um Nahrung durch die stenosierte Sphinkterregion zu befördern (64).

Die Prognose der Achalasie ist im allgemeinen gut. Nach Dehnungsbehandlung zeigen zwischen 60 und 90 % der Patienten sehr gute (Beschwerdefreiheit) bzw. gute Ergebnisse (minimale Dysphagie, gelegentliche kurzdauernde Schmerzen) (39, 72). Nur bei 5 - 25 % tritt trotz wiederholter Nachdehnungen ein ähnliches Beschwerdebild wie vor der Behandlung auf. Wenn Rezidive vorkommen, machen sich diese fast immer schon im ersten Halbjahr nach der Dehnung bemerkbar (72). Im Anschluß an eine 'Vordere Myotomie' (Heller'sche Operation) tritt in über 90 % eine unmittelbare Besserung bzw. Beschwerdefreiheit ein, jedoch sind die Langzeitergebnisse im Hinblick auf Rezidive und das Auftreten einer postoperativen Refluxkrankheit nicht so günstig (72). - In etwa 3 % der Achalasieerkrankungen entwickelt sich nach einer Krankheitsdauer von 20 - 28 Jahren ein Ösophaguskarzinom (39, 72). Es handelt sich fast immer um ein Plattenepithelkarzinom, das gewöhnlich im mittleren Ösophagusdrittel lokalisiert ist (16, 64, 72). Das Ösophaguskarzinom ist bei Achalasie-Patienten zehnmal häufiger als in der Normalbevölkerung (44).

Die 'Achalasie' und der 'Diffuse Ösophagusspasmus' werden als primäre Ösophagusmotilitätsstörungen aufgefaßt (71). Achalasie wird dabei als eine Erkrankung definiert, die in erster Linie durch das vollständige Fehlen von Peristaltik im Ösophaguskörper charakterisiert ist und durch die Unfähigkeit des normotonen bzw. hypertonen unteren Ösophagussphinkters, im Verlaufe eines Schluckaktes zu erschlaffen. Der diffuse Ösophagusspasmus betrifft in der Hauptsache die untere Hälfte

bzw. die unteren 2/3 des Speiseröhrenkörpers. Das typische Motilitätsmuster während eines Schluckaktes besteht aus aperistaltischen, ungeordneten, langdauernden Druckspitzen von hoher Amplitude. - Zu den primären Ösophagusmotilitätsstörungen zählen jedoch nicht solche, die durch lokale Veränderungen wie Strikturen, Karzinome, oder refluxbedingte Schleimhautschäden hervorgerufen werden; ebenso wenig Läsionen, welche durch generalisierte neurologische oder muskuläre Erkrankungen bedingt sind (71).

Anatomisch-histologische Veränderungen wurden bei der Achalasie in vier verschiedenen Regionen gefunden, nämlich im Stammhirn, an den Vagusfasern, im Plexus myentericus und an der glatten Muskulatur der Speiseröhre (72). Häufig, jedoch nicht regelmäßig, läßt sich ein Verlust an myenterischen Neuronen in den Auerbach'schen Plexus des Ösophagus und des UÖS feststellen (6, 37, 44). *B. Smith* (66) berichtet von einem Fehlen argyrophiler Zellen in den myenterischen Plexus und dem konsekutiven Ausbleiben einer Stimulation der untergeordneten, argyrophoben Nervenzellen, welche die glatte Muskulatur versorgen. Der Verlust an argyrophilen Zellen und deren Ersatz durch Schwann'sche Zellen kommt klinisch einem totalen Ausfall aller Neurone (auch der argyrophoben) gleich. Die Freisetzung von Acetylcholin ist damit quantitativ vermindert (49, 67). Argyrophobe Zellen tragen nicht zu den Ösophagealen Reflexen bei; sie reagieren jedoch auf pharmakologische Stimulation (66, 67). Die Zahl der Ganglienzellen im Auerbach'schen Plexus nimmt anscheinend mit der Dauer der Erkrankung und der fortschreitenden Ösophagusdilatation ab (72). Es ist allerdings nicht geklärt, ob die Denervation Ursache oder Folge der Erkrankung ist.

Weiterhin ließen sich degenerative Veränderungen an den dorsalen Vagus-kernen des Hirnstammes und Läsionen an den Vagusfasern zum Ösophagus im Sinne einer Waller'schen Degeneration (6, 44, 67, 72), ferner eine Sklerose und Muskelfaseratrophie des terminalen Ösophagussegmentes demonstrieren (39, 72). *Cassella et al.* (1964) betrachten die morphologischen Veränderungen an den Ganglienzellen als die Folge einer primären Vagusläsion (49, 66). - Während bei Gesunden die Relaxation des unteren

Ösophagusosphinkters (UÖS) auf einen Schluckakt hin vollständig ist, erschlafft der Sphinkter bei Achalasie-Patienten aufgrund der o.g. fehlenden Funktion von non-adrenergen, inhibitorischen Neuronen nur teilweise. Es besteht bei der Achalasie eine erhöhte Empfindlichkeit des UÖS gegenüber Gastrin und Mecholyl* (Supersensitivität nach dem Cannon'schen Dener-vierungsgesetz (11)). Eine kurzfristige Sphinkteröffnung läßt sich durch die Gabe von Nitroglycerin, Glukagon, Sekretin und Cholecystokinin erzielen (6, 39, 44, 64, 72).

Zu erwähnen ist eine Sonderform der Achalasie, die sog. 'hypermotile' Form ('vigorous achalasia'), welche mit segmentalen, krampfartigen Ösophaguskontraktionen, mit u.U. über 100 mmHg liegenden Druckamplituden und außerordentlich starken Retrosternalschmerzen, aber nur mäßiger Ösophagusdilatation (53) einhergeht. Hohe Druckamplituden treten hier im Gegensatz zur 'klassischen' Form der Achalasie auch in der oberen Ösophagushälfte auf (64). Der Mecholyltest ist regelmäßig positiv und der Druckanstieg im UÖS sehr deutlich. In weniger als 50 % der Fälle von 'hypermotiler Achalasie' ist eine Dehnungsbehandlung erfolgreich. In diesen Fällen wird dann eine Myotomie nach *Heller* durchgeführt (39, 44, 64, 72).

Hingewiesen sei auch auf Übergänge zwischen der 'Achalasie' und dem 'Diffusen Ösophagusspasmus', den beiden klassischen Vertretern der primären Ösophagusmotilitätsstörungen. *G. Van-trappen et al.* (71) beobachteten 156 Patienten mit primären Ösophagusmotilitätsstörungen. 24 % dieser Patienten wiesen Motilitätsstörungen auf, die weder der Achalasie noch dem Diffusen Ösophagusspasmus eindeutig zuzuordnen waren. (Nach pneumatischer Dehnungsbehandlung hatten solche Intermediärformen sogar einen Anteil von 45 %.)

* Acetyl- β -methylcholinchlorid (Cholinergikum)

Diagnostik:

Der zuverlässigste diagnostische Weg besteht in einer Kombination von manometrischen, röntgenologischen und endoskopischen Verfahren.

Manometrie: Bei der Achalasie fehlen geregelte Kontraktionswellen im mittleren und unteren Ösophagusdrittel; an die Stelle einer gerichteten Peristaltik treten simultane, nicht-propulsive und in ihrer Intensität stark verminderte Segmentkontraktionen. Der erhöhte Ruhedruck im UÖS mit Durchschnittswerten um 50 mmHg (gegenüber: 15 - 30 mmHg bei Gesunden) sowie die unvollständige und verkürzte Sphinktererschließung sind diagnostisch kennzeichnend (6, 39, 44, 71) (Abb. 1.1 und Abb. 1.2). Die manometrische Untersuchung ermöglicht die Abgrenzung gegenüber dem 'Diffusen Ösophagusspasmus' (39, 44) und anderen, sekundären, neuromuskulären Erkrankungen wie der Dermatomyositis, der Myasthenia gravis oder der diabetischen Neuropathie (64).

Röntgendiagnostik: Bei der Röntgenuntersuchung zeigt sich eine anfangs spindelförmige, später sackförmige Erweiterung des distalen Ösophagus und eine Engstellung der Kardia ('Weinglasform', (37)) sowie die Unfähigkeit des UÖS, während des Schluckaktes die Passage vollständig freizugeben. Die Sphinkterregion öffnet sich jedoch nach intravenöser Gabe von Glukagon (37, 62, 72). Neben dem 'Glukagon-Test' eignet sich zum Ausschluß einer organischen Stenose (z.B. Fibrose, Tumor) auch der sog. 'Seidlitz-Test'. Hierbei wird vom Patienten ein Pulver ('*Seidlitz powder*') eingenommen, das Kohlendioxydgas freisetzt und zu einer schnellen Drucksteigerung im Ösophaguslumen führt. Im Falle einer organischen Stenose entleert sich der Bariumkontrastbrei nicht in den Magen (64). - Mit Hilfe des Mecholyl-Testes läßt sich die verstärkte Ansprechbarkeit der denervierten Bereiche von Ösophagus und UÖS auf cholinerge Reize nachweisen. Es kommt bei Achalasie-Patienten 1 - 3 min nach subkutaner oder intramuskulärer Gabe von 6 - 10 mg Methacholin (Mecholyl) zu schmerzhaften, tetaniformen Kontraktionen v.a. des Ösophaguskörpers. Gesunde Personen hingegen zeigen keine Reaktion. Allerdings handelt es sich um einen nicht streng

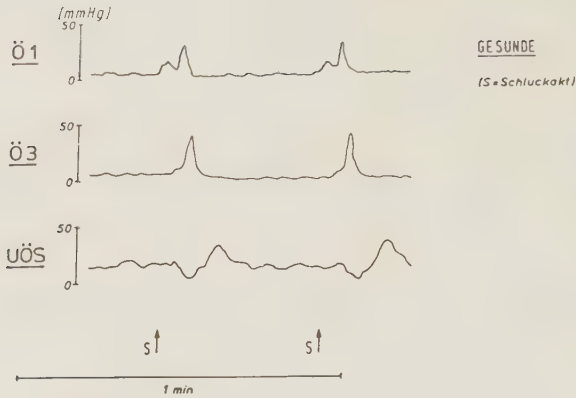


Abb. 1.1: Gesunde Probanden: Normales manometrisches Bild des Schluckaktes im Ösophagus und UÖS

Abb. 1.1 und Abb. 1.2 nach Lederer P.C., Lux G. Tempel J. (48)

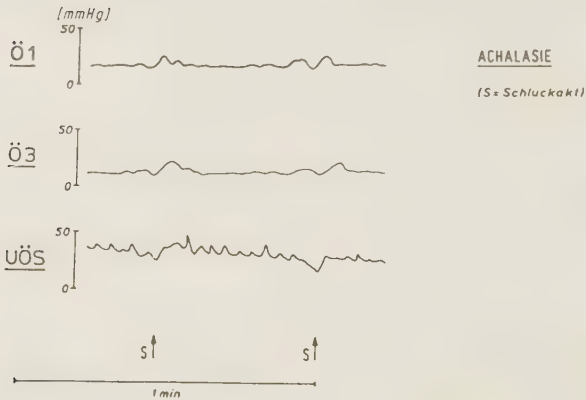


Abb. 1.2: Achalasie-Patienten: Ungeordnete Peristaltik in den Ösophagusableitungen und unvollständige schluckreflektorische Erschlaffung des UÖS bei erhöhtem Sphinkterdruck

spezifischen Test. In einer kleinen Anzahl von Fällen und im Stadium 3 der Achalasie kann er falsch negativ ausfallen (6, 44, 64, 72).

Endoskopie: Die Endoskopie mit Biopsie ist wesentlich für die stets in Betracht zu ziehende Differentialdiagnose des Ösophaguskarzinoms. Lumenerweiterung, segmentale Kontraktionsringe, trichter- bzw. spindelförmige Kardiastenose und entzündliche Schleimhautveränderungen sind typische endoskopische Befunde bei der Achalasie (39, 44).

Therapie:

Geläufige therapeutische Verfahren stellen die mechanische (*Starck'scher* Dilatator) oder pneumatische (Ballonsonden) Dehnungsbehandlung dar. Hierbei wird der UÖS so weit aufgedehnt, daß - nicht zuletzt im Hinblick auf die Vermeidung von Rezidiven - der Ruhedruck im UÖS auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes, besser noch bis in den Normbereich absinkt. - Chirurgische Verfahren sind angezeigt bei Patienten, die sich mehrmals erfolglos einer konservativen Dehnungsbehandlung unterzogen haben, bei Patienten mit gewundenem Ösophagus (z.B. sigmaförmiger Verlauf), bei Patienten mit nicht geklärter Obstruktionsursache oder bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, welche zusätzlich die Ösophagusmotilität beeinträchtigt (64). Die am weitesten verbreitete Achalasie-Operation ist die extramuköse Ösophago-Kardiomyotomie nach *Heller*, die allerdings in zahlreichen Fällen einen gastroösophagealen Reflux, konsequente Ösophagitis und Strikturen zur Folge hat. Postoperativer Reflux kann jedoch in den meisten Fällen beispielsweise mit einer 'Fundoplicatio nach *Nissen*' vermieden werden (6, 27, 37, 44, 64).

Die Ätiologie der Achalasie ist unbekannt (44, 64). Neben degenerativen und Autoimmunprozessen wird eine Infektion mit einem neurotrophen Virus (Herpes zoster?) vermutet (66, 67, 72). Der Achalasie ähnliche Krankheitsbilder beobachtet man u.a. nach Laugenverätzungen, Vagotomie, bei neurologischen Erkrankungen und bei der *Chagas*-Krankheit in Südamerika. Bei letzterer

entsteht nach Infektion mit *Trypanosoma cruzi* innerhalb einer Latenzzeit von mehreren Jahren ein Megaösophagus, der durch die Zerstörung der myenterischen Plexus des Kardiabereiches sowie von Ganglienzellen im Rückenmark und Gehirn unter Einbeziehung des Nucleus dorsalis N. Vagi hervorgerufen wird (39, 44, 66, 72, 74). -

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die manometrische Untersuchung ein wichtiges Kriterium im Rahmen der Diagnosefindung der Achalasie darstellt. Mit ihrer Hilfe lassen sich charakteristische Unterschiede im Ösophagealen Druckverhalten von Achalasie-Patienten und gesunden Personen aufzeigen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich im Sinne einer Hypersensitivität des denervierten Organs unterschiedliche, manometrisch erfaßbare Reaktionen auf die Applikationen zweier körpereigener, gastrointestinaler Hormone (Motilin in drei verschiedenen Dosierungen und Cholecystokinin) beobachten lassen und ob sich durch die Verabreichung von Atropin eine Blockierung eventueller Peptidwirkungen durch Hemmung cholinерger Synapsen erreichen läßt.

2. METHODIK

=====

2.1 PROBANDEN

Die Untersuchungen wurden an sieben Achalasie-Patienten (3 Männer, 4 Frauen) und an sieben gesunden Versuchspersonen (3 Männer, 4 Frauen) durchgeführt. Das Alter der Achalasie-Patienten lag zwischen 36 Jahren und 59 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 45,8 Jahren; das Alter der gesunden Probanden lag zwischen 22 Jahren und 42 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 28,1 Jahren. Alle Versuchspersonen gaben nach vorheriger Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme an der im folgenden erläuterten Versuchsanordnung.

2.2 VERWENDETE SUBSTANZEN

Verabreicht wurden folgende Substanzen:

- a) Synthetisches 13-Norleucin-Motilin (Aminosäuresequenz s. Abb. 2.1)
Prof. Dr. Wünsch, Max-Planck-Institut für Biochemie,
München
Dosierungen:
0,1 µg/kg Körpergewicht/h
0,2 µg/kg Körpergewicht/h
0,4 µg/kg Körpergewicht/h
Halbwertszeit: ca. 4,5 min (56)
- b) Cholecystokinin 75 Ivy Hundeeinheiten (Aminosäuresequenz s. Abb. 2.2)
Kabi Diagnostica, Studsvik, Schweden
In 1 Ampulle: L-Cystein 0,4 mg, L-Cystein-Hydrochlorid
0,1 mg, Mannitol 20 mg
Dosis: 1 IE/kg Körpergewicht/h
Halbwertszeit: ca. 2,5 min (33)

- c) Atropinsulfat Drobenal 0,5 mg (vgl. Abb. 2.3)
In 1 Ampulle: 1 ml bzw. 0,5 mg Atropinsulfat
Dosis: 0,012 mg/kg Körpergewicht/h
Halbwertszeit: ca. 12 h (15,32)

MOTILIN

* 13-MET-MOTILIN: NATÜRLICHES MOTILIN

13-NLE-MOTILIN: SYNTHETISCHES MOTILIN

NH₂ - PHE - VAL - PRO - ILE - PHE - THR - TYR -
1 2 3 4 5 6 7

GLY - GLU - LEU - GLN - ARG - MET* - GLN - GLU -
8 9 10 11 12 13 14 15

LYS - GLU - ARG - ASN - LYS - GLY - GLN - COOH
16 17 18 19 20 21 22

Abb. 2.1: Aminosäuresequenz von Motilin (vom Schwein)
nach W. Y. Chey (12) und W. Domschke (25)

In der vorliegenden Arbeit wurde das synthetische und dem natürlichen Hormon biologisch gleichwertige (76) Analogon 13-Norleucin-Motilin verwendet.

CHOLECYSTOKININ

R-Comp. I -- NH₂

TYR - ILE - GLN - GLN - ALA - ARG - LYS - ALA - PRO - SER - GLY - ARG - VAL -
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

SER - MET - ILE - LYS - ASN - LEU - GLN - SER - LEU - ASP - PRO - SER - HIS -
14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26

ARG - ILE - SER - ASP - ARG - ASP - TYR - MET - GLY - TRP - MET - ASP - PHE
27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38
SO₃H O=C NH₂

Abb. 2.2: Aminosäuresequenz von Cholecystokinin (vom Schwein)
nach J. F. Rehfeld (61)

R-Comp. I: bislang unbekannte Verlängerung am
NH₂-Ende von CCK-39

ATROPIN

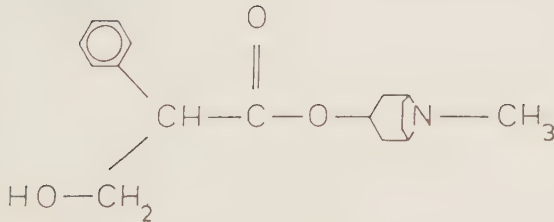


Abb. 2.3: Atropin (34)

2.3 MESSVERFAHREN

Fortlaufend registriert wurde der Druck an den folgenden Stellen des oberen Gastrointestinaltraktes:

im mittleren Ösophagusdrittel (Ö 1),

davon 10 cm weiter distal

im unteren Ösophagusdrittel (Ö 3),

davon 5 cm weiter distal im Bereich des

unteren Ösophagussphinkters (UÖS)

und 5 cm weiter distal

im Magenfundus (F)

(vgl. Abb. 2.4).

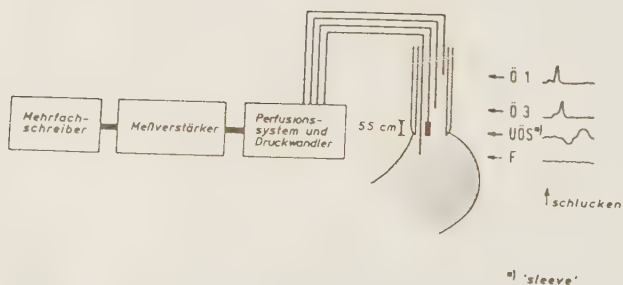


Abb. 2.4: Meßstellen und Aufbau der Manometrie-einrichtung

Zur Druckregistrierung im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus und im Magenfundus fanden flüssigkeitsperfundierte Silikon-Katheter (innerer Durchmesser 1,57 mm) Verwendung. Sie besaßen an ihrem distalen Ende jeweils eine seitliche Öffnung mit einem Durchmesser von 1 mm.

Eine konstante Perfusionsrate von 0,6 ml/min wurde durch den Anschluß der Katheter an ein kapilläres Perfusionssystem (nach *Andorfer* (2)) mit einem inneren Durchmesser von 0,2 mm erzielt. Durch eine Stickstoffgasflasche wurde über ein Reduzierventil Druck erzeugt, der aus einem Vorratsbehälter destilliertes Wasser in die Kapillaren preßte. - Druckschwankungen an der Sondenöffnung führten über die Wassersäule in der Sonde zur Auslenkung der Membran eines angeschlossenen Druckwandlers (*Statham* Element, Modell P 23 Db), welcher ein elektrisches Signal an einen biomedizinischen Meßverstärker weitergab (vgl. Abb. 2.4). Die Aufzeichnungen erfolgten mit Hilfe eines Mehrkanalschreibers (*Dynograph* R 711 *Beckman*).

Als stationäres Meßverfahren zur Erfassung der Hochdruckzone des unteren Ösophagussphinkters wurde ein sog. 'sleeve'-Katheter nach *Dent* ((20), Abb. 2.5) verwendet. Dabei mündet der flüssigkeitsperfundierte Silikonkatheter in einen 5,5 cm langen und 4 mm breiten kapillären Spalt ('sleeve'), der von zwei aufeinandergeklebten Silikonfolien gebildet wird. Diese Katheterform gestattet es, die Sonde problemlos im Bereich des UÖS zu plazieren und über die gesamte Versuchsdauer den Druck im unteren Ösophagussphinkter zu registrieren.

TRANSVERSE SECTION OF CATHETER AT MIDSLEEVE POSITION

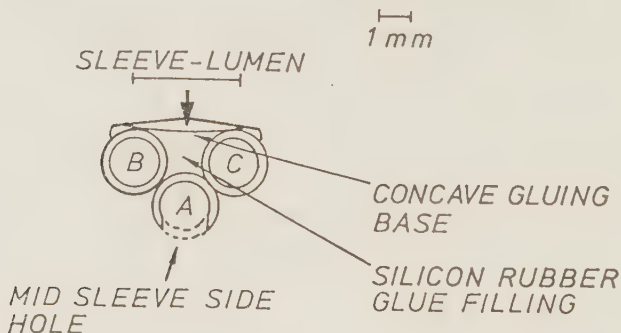


Abb. 2.5: 'Sleeve'-Katheter nach Dent (20)

2.4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG (Abb. 2.6)

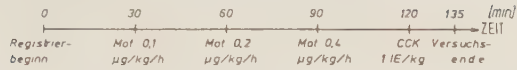
Der Versuch bestand aus zwei Sitzungen, die in der Regel an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wurden. Der Versuch umfaßte:

- a) einen ersten Versuchstag (1. VT),
in dessen Verlauf jeweils in 30-minütigen Abständen das synthetische Hormon 13-Norleucin-Motilin in den Dosierungen $0,1 \mu\text{g/kg}$, $0,2 \mu\text{g/kg}$ und $0,4 \mu\text{g/kg}$ sowie daran anschließend das Hormon Cholecystokinin (1 IE/kg) intravenös verabreicht wurden;
- b) einen zweiten Versuchstag (2. VT),
an dem den drei verschiedenen Motilingaben (s.o.) eine Vorbehandlung mit Atropin ($0,012 \text{ mg/kg}$) vorausging.

Alle drei Substanzen wurden intravenös verabreicht. Motilin wurde in den o.g. Dosierungen jeweils als Bolus-Injektion gegeben, während Atropin und CCK langsam innerhalb von etwa eineinhalb Minuten injiziert wurden.

1. VERSUCHSTAG

Versuch mit Motilin (Mot.) und Cholecystokinin (CCK)



2. VERSUCHSTAG

Versuch mit Atropin (Atr.) und Motilin (Mot.)

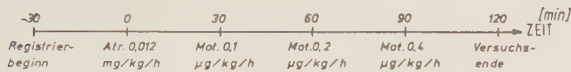


Abb. 2.6: Versuchsprotokoll

2.5 AUSWERTUNG DER MESSERGEBNISSE

Die Auswertung der Druckwerte in den verschiedenen Ableitungen erfolgte in Minutenabständen, wobei jeweils der Zeitraum 5 Minuten vor (ab -5 min) bis 14 Minuten nach (bis +14 min) der Verabreichung des Pharmakons erfaßt wurde.

Eine Ausnahme bildete die Versuchsanordnung unter Cholecystokinin, wo unter Berücksichtigung der kurzen Halbwertszeit des Hormones von etwa 2,5 min (33) die Auswertung nach der achten Minute nach CCK-Gabe abgebrochen wurde.

Ösophagus: Für die Auswertung der Druckkurven des Ösophagus (Abb. 2.7) wurden diejenigen basalen Druckwerte (p_B) verwendet, welche zum Zeitpunkt der Minutenmarkierung

- als rein tonischer Druck zwischen zwei primären Ösophaguskontraktionen ($p_{B\ 1}$ in Abb. 2.7) oder
- auf einer Linie zwischen den Fußpunkten F_1 und F_2 einer Kontraktionswelle als Druckwert $p_{B\ 2}$ lagen.

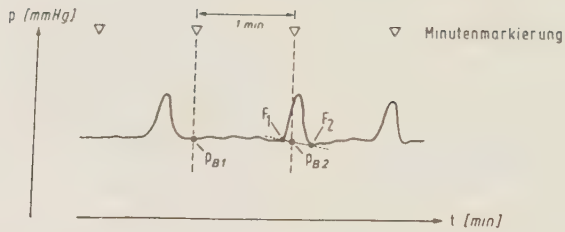


Abb. 2.7: Auswertungsprinzip an den Meßstellen im mittleren und unteren Ösophagusdrittel

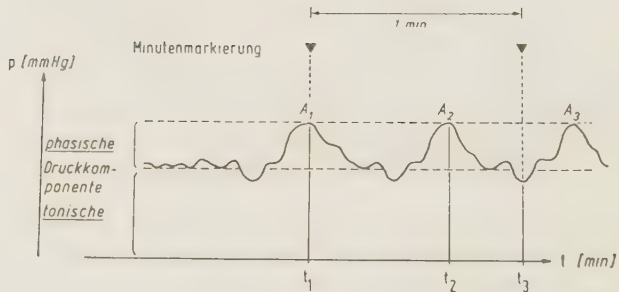


Abb. 2.8: Auswertungsprinzip am unteren Ösophagussphinkter

ÜÖS: Im Gegensatz zu den Ableitungsstellen im Ösophagus (Ö 1, Ö 3) interessierte am unteren Ösophagussphinkter nicht der Basaldruck, sondern die Gesamthöhe der Amplitude, welche sich aus einer tonischen und einer phasischen Druckkomponente zusammensetzt (Abb. 2.8). Da sich am ÜÖS Druckschwankungen in besonderem Maße als Änderungen der phasischen Komponente bemerkbar machen, wird diese durch die Auswertung der gesamten Amplitudenhöhe erfaßt. Ausgewertet wurde in Minutenabständen diejenige Kontraktionswelle, die zum Zeitpunkt der maschinell geschriebenen Minutenmarkierung registriert wurde (z.B. die Amplitude A_1 zum Zeitpunkt t_1 in Abb. 2.8).

Besonderheiten:

- a) Standen im Bereich des Minutenzeichens mehrere Kontraktionswellen zur Auswahl (beispielsweise die Amplituden A_2 und A_3 zum Zeitpunkt t_3 in Abb. 2.8), wurde jeweils die vor der betreffenden Minutenmarkierung liegende Amplitude (also A_2 zum Zeitpunkt t_2 in Abb. 2.8) gewertet.
- b) Lag im Bereich des Minutenzeichens eine durch einen Schluckakt ausgelöste peristaltische Welle, wurde die jeweils vor ihr liegende Amplitude des Ruhedruckes gewertet.

Magenfundus: Die Kontraktionen des Magenfundus wurden unter dem Gesichtspunkt 'Motilitätsindex' ausgewertet. Hierbei wurde die Amplitude* einer Kontraktion (gemessen in mmHg) multipliziert mit ihrer Dauer (gemessen in Sekunden) und die während eines Minutenintervalles anfallenden Produkte addiert.

Beispiel (Abb. 2.9): Zwischen den beiden Minutenmarkierungen t_{n1} und t_{n2} wurden drei Kontraktionen des Magenfundus (A, B, C) mit den Maximaldruckwerten p_1 , p_2 und p_3 registriert. Höhe (p_i) und Dauer ($t_{2i} - t_{2i-1}$) jeder Kontraktionswelle wurden multipliziert, hier also beispielsweise $[p_1 (t_2 - t_1)]$. In diesem Beispiel ergab die Addition der einzelnen Produkte

$$[p_1 (t_2 - t_1)] + [p_2 (t_4 - t_3)] + [p_3 (t_6 - t_5)]$$

den Magenmotilitätsindex = MMI [mmHg x s] .

* Ausschläge unter 5 mmHg wurden nicht berücksichtigt.

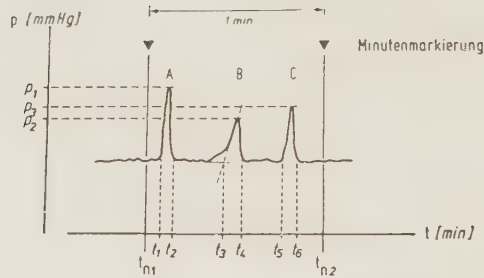


Abb. 2.9: Auswertungsprinzip am Magenfundus
Magenmotilitätsindex (MMI)

$$\text{Allgemein gilt: } \text{MMI} = \sum_{i=1}^n [p_i (t_{2i} - t_{2i-1})] ,$$

wobei sich n aus der Anzahl von Kontraktionswellen innerhalb eines Minutenintervalles ergibt. -

Für jede der vier Ableitungsstellen (Ö 1, Ö 3, UÖS, F) wurden innerhalb eines Kollektives (z.B. Achalasie-Patienten) pro Minutenmarkierung sieben Einzelwerte ermittelt. Diese sieben korrespondierenden Minutenwerte der Probanden einer Gruppe wurden für jeden Versuchsparameter und getrennt für alle vier Meßstellen gemittelt, statistisch verglichen und graphisch dargestellt ('Gruppenkurven').

Zur raschen optischen Orientierung über grobe Änderungen des Druckniveaus wurde für alle vier Ableitungsstellen die Fläche unter der Gruppenkurve (Integral) im Zeitraum 0 min bis +14 min errechnet und in Form von Säulendiagrammen dargestellt. In einigen Fällen wurden diese Integrale einem eigenen statistischen Vergleich unterworfen.

Entsprechend der relativ kurzen Halbwertszeit der verwendeten Hormone wurde im Kapitel 3.4 für das Integral ein Auswertungsintervall von 0 - 6 min nach Substanzgabe gewählt.

2.6 STATISTIK

Die Versuchsergebnisse wurden statistisch ausgewertet und die Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) bzw. bei nicht normal verteilten Kollektiven der Median ($\bar{x}$), das 1. Dezil (DZ_1) und das 9. Dezil (DZ_9) bestimmt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem 'Kolmogoroff-Smirnoff-Test'. Der statistische Vergleich erfolgte bei Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten mit dem 't-Test für Paardifferenzen', in allen anderen Fällen mit dem 'Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon'. Als Sicherheitsschwelle wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ vorgegeben.

3. ERGEBNISSE

=====

3.1 VERSUCH MIT MOTILIN UND CHOLECYSTOKININ (1. Versuchstag)

3.1.1 ALLGEMEINES

Im folgenden soll gezeigt werden, wie gesunde Versuchspersonen und Achalasie-Patienten in ihrem Druckverhalten auf die Verabreichung von Motilin in drei verschiedenen Dosierungen (0,1 $\mu\text{g/kg}$, 0,2 $\mu\text{g/kg}$, 0,4 $\mu\text{g/kg}$) und auf die Gabe von Cholecystokinin (1 IE/kg) reagiert haben. Die Darstellung der Druckverhältnisse erfolgt jeweils in der Reihenfolge Ösophagus (Ö 1: mittleres Drittel; Ö 3: unteres Drittel), unterer Ösophagussphinkter (UÖS) und Magenfundus (F).

Für den gesamten Versuchszeitraum gilt, daß bei den Ableitungen im Ösophagus und am unteren Ösophagussphinkter die durchschnittlichen Druckwerte der Achalasie-Patienten über denjenigen der gesunden Probanden lagen*. Diese Aussage gilt jedoch nicht für den Magenfundus, wo die durchschnittlichen Druckwerte der beiden Gruppen keine für den gesamten Versuchstag geltenden Unterschiede erkennen ließen**.

3.1.2 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON MOTILIN 0,1 $\mu\text{g/kg}$ (1. VT)

Ösophagus: In dieser Dosierung war keine signifikante Änderung der Druckverhältnisse sowohl bei den gesunden Versuchspersonen als auch bei den Achalasie-Patienten zu beobachten (Abb. 3.1, Abb. 3.2).

* Abb. 3.1 - 3.3, Abb. 3.5 - 3.7, Abb. 3.17 - 3.19,
Abb. 3.21 - 3.23

** Abb. 3.4, Abb. 3.8, Abb. 3.20, Abb. 3.24

ÜÖS: Eine eindeutige und signifikante Wirkung von Motilin auf den Druck im unteren Ösophagussphinkter war bei beiden Gruppen nicht festzustellen. Dieses gilt für Motilin in den Dosierungen 0,1 µg/kg und 0,2 µg/kg (Abb. 3.3, Abb. 3.7).

Magenfundus (F): Motilin steigert dosisabhängig die Magenmotilität, gemessen am Motilitätsindex (Abb. 3.4). Dieser Effekt war bei gesunden Probanden und Achalasie-Patienten bei allen verwendeten Dosierungen (Motilin 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg) erkennbar.

3.1.3 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON MOTILIN 0,2 µG/KG (1. VT)

Ösophagus: Nach Motilinverabreichung ergaben sich signifikante Unterschiede beim Vergleich von gesunden Versuchspersonen und Achalasie-Patienten zu den in Tab. 3.1 genannten Zeitpunkten (Abb. 3.5, Abb. 3.6).

Ö 1 (min):	-4	-2	0		3	5	7		
Ö 3 (min):	-4	-2	0	2*	3	5	7	6*	9

Tab. 3.1: 1. VT, Ösophagus, Mot. 0,2

Zeitpunkte signifikant höheren Druckes bei Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden

Die Tatsache, daß sich beide Gruppen bereits vor der Gabe von Motilin 0,2 µg/kg signifikant unterschiedlich verhielten, ist möglicherweise auf die vorausgegangene Verabreichung von Motilin 0,1 µg/kg zu beziehen. Es hatte sich bereits zum Zeitpunkt -4 min bei Achalasie-Patienten ein Druckanstieg und bei gesunden Probanden eine Drucksenkung ergeben mit einer daraus resultierenden Spreizung

* In diesen Fällen wurde der Median zur Signifikanzberechnung herangezogen, da das Wertekollektiv der Achalasie-Patienten nicht normalverteilt war.

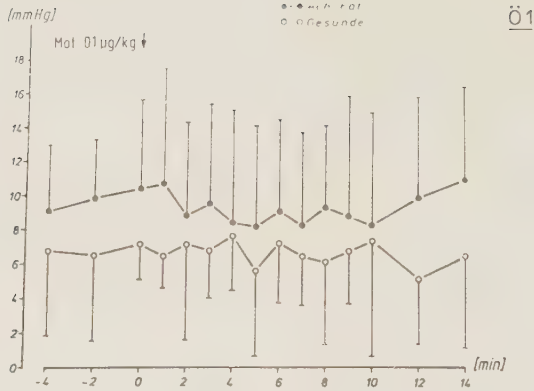


Abb. 3.1: 1. VT, Ö 1, Motilin 0,1 µg/kg

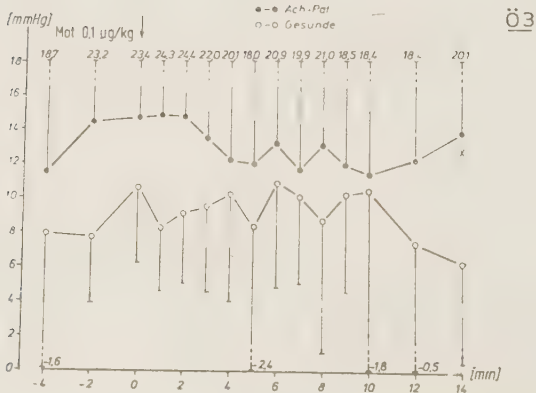


Abb. 3.2: 1. VT, Ö 3, Motilin 0,1 µg/kg

x: signifikant höherer Druckwert bei A im Vergleich zu G; p liegt zwischen .050 und .010

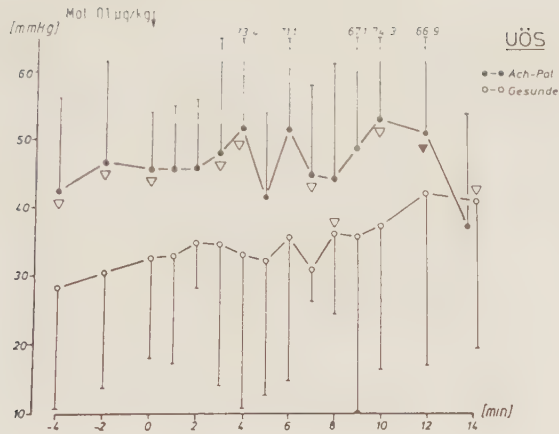


Abb. 3.3: 1. VT, UÖS, Motilin 0,1 µg/kg

▽ Signifikant unterschiedliches Druckverhalten des betreffenden Kollektives im Vergleich zum 2. VT; p liegt zwischen .050 und .010

▼ p ist kleiner als .010

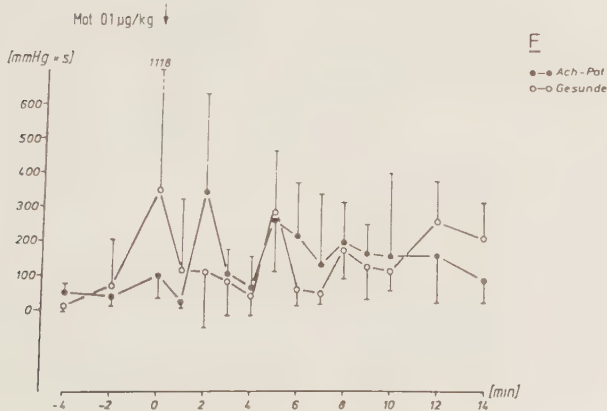


Abb. 3.4: 1. VT, F, Motilin 0,1 µg/kg

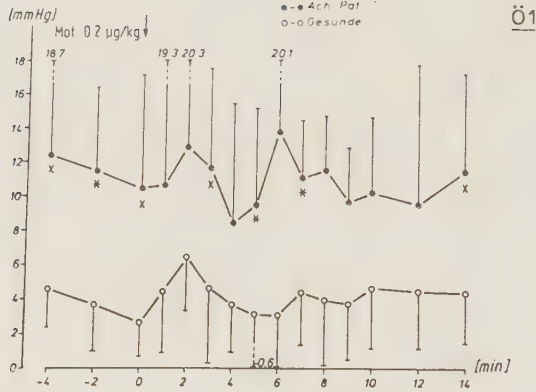


Abb. 3.5: 1. VT, Ö 1, Motilin 0,2 µg/kg

x Signifikant höherer Druck bei A im Vergleich zu G; p liegt zwischen .050 und .010

* p ist kleiner als .010

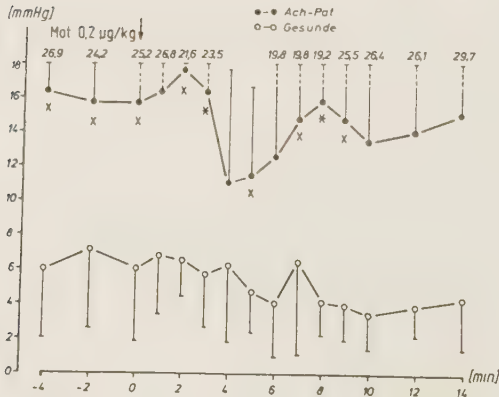


Abb. 3.6: 1. VT, Ö 3, Motilin 0,2 µg/kg

(Zeichenerklärung s. Abb. 3.5)

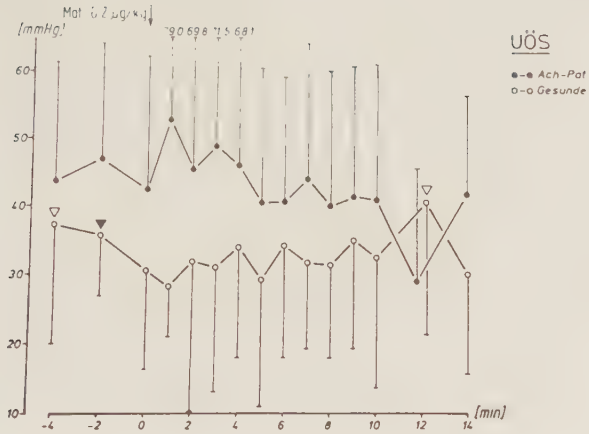


Abb. 3.7: 1. VT, UÖS, Motilin 0,2 µg/kg

- ▽ Signifikant unterschiedliches Druckverhalten des betreffenden Kollektives im Vergleich zum 2. VT; p liegt zwischen .050 und .010
- ▼ p ist kleiner als .010

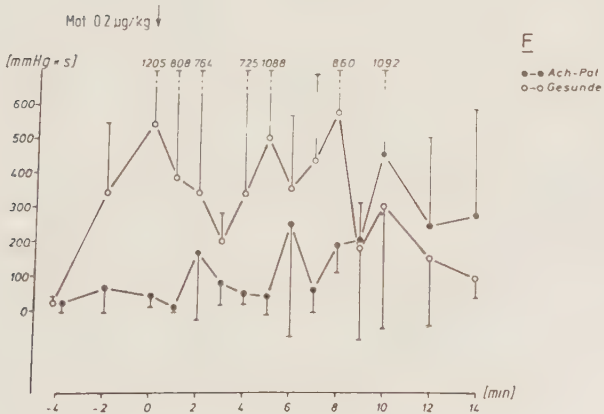


Abb. 3.8: 1. VT, F, Motilin 0,2 µg/kg

des Kurvenverlaufes, welche sich unter der Gabe von Motilin 0,2 $\mu\text{g/kg}$ fortsetzte (Abb. 3.1 und Abb. 3.2 / Abb. 3.5 und Abb. 3.6).

Für beide Kollektive wurde in beiden Ösophagusableitungen das Integral im Zeitraum 0 - 14 min errechnet und statistisch ausgewertet (t-Test für homogene Varianzen). Der Zeitpunkt 0 min kennzeichnet dabei die Verabreichung von Motilin 0,1 $\mu\text{g/kg}$ bzw. Motilin 0,2 $\mu\text{g/kg}$. Es zeigte sich (Tab. 3.2), daß

- a) sich bei gesunden Versuchspersonen sowohl in Ö 1 als auch in Ö 3 nach Gabe von Motilin 0,2 $\mu\text{g/kg}$ ein signifikant niedrigerer Mittelwert für das Integral ergab als nach Verabreichung von Motilin 0,1 $\mu\text{g/kg}$ (Abb. 3.9, Abb. 3.11),

<u>Ö 1</u> Integral	G Mot. 0,1 91,00	G Mot. 0,2 58,31	*	signifikante Drucksenkung
<u>Ö 3</u> Integral	G Mot. 0,1 126,03	G Mot. 0,2 68,19	*	signifikante Drucksenkung
<u>Ö 1</u> Integral	A Mot. 0,1 126,78	A Mot. 0,2 149,12	*	signifikanter Druckanstieg
<u>Ö 3</u> Integral	A Mot. 0,1 178,65	A Mot. 0,2 200,11	*	signifikanter Druckanstieg

Tab. 3.2: 1. VT, Ösophagus (Ö 1, Ö 3), Motilin 0,1 / 0,2 $\mu\text{g/kg}$
 Statistischer Vergleich von Integralen des Zeit-
 raumes 0 - 14 min, jeweils nach Gabe von Motilin
 0,1 $\mu\text{g/kg}$ bzw. 0,2 $\mu\text{g/kg}$;
 (G) Gesunde Probanden, (A) Achalasie-Patienten
 * p ist kleiner als .010

b) bei Achalasie-Patienten unter den gleichen Bedingungen wie in a) der Mittelwert für das Integral nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg signifikant höher lag (Abb. 3.9, Abb. 3.11).

UÖS: Eine sichere Wirkung auf den unteren Ösophagus-sphinkter war auch in dieser Dosierung nicht festzustellen (Abb. 3.7).

Magenfundus (Abb. 3.8): Verglichen mit den Werten nach Verabfolgung von Motilin in der Dosierung 0,1 µg/kg, wurde bei Gesunden die Magenmotilität nach Erhöhung der Motilindosis auf 0,2 µg/kg mehr als verdoppelt (vgl. Abb. 3.15). Der statistische Vergleich der entsprechenden Integrale erwies sich als signifikant (Tab. 3.3). Achalasie-Patienten hingegen wiesen ähnliche Werte auf wie nach Gabe von Motilin 0,1 µg/kg (Abb. 3.15, Tab. 3.3).

G Mot. 0,1	G Mot. 0,2	*	Tukey-Test (signifikante Motil.zunahme)
G Mot. 0,2	G Mot. 0,4	o	Tukey-Test
G Mot. 0,1	G Mot. 0,4	*	Tukey-Test (signifikante Motil.zunahme)
A Mot. 0,1	A Mot. 0,2	o	Nemenyi-Test
A Mot. 0,2	A Mot. 0,4	*	Nemenyi-Test (signifikante Motil.zunahme)
A Mot. 0,1	A Mot. 0,4	*	Nemenyi-Test (signifikante Motil.zunahme)
G Mot. 0,1	A Mot. 0,1	o	t-Test für homogene Varianzen
G Mot. 0,2	A Mot. 0,2	*	t-Test für homogene Varianzen (G signifikant größer A)
G Mot. 0,4	A Mot. 0,4	o	t-Test für homogene Varianzen

Tab. 3.3: 1. VT, Magenfundus, Integralvergleich (0 - 14 min)

o kein signifikanter Unterschied
* p ist kleiner als .010

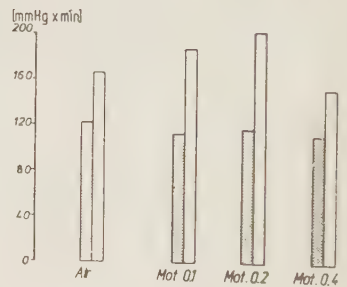
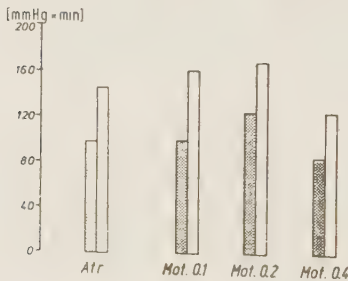
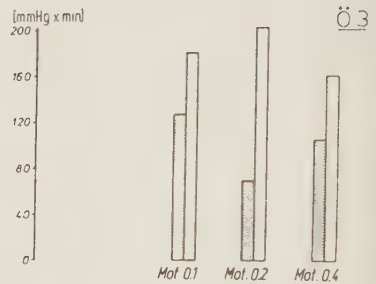
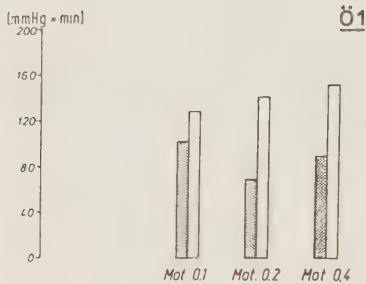


Abb. 3.9: 1. VT, Ö 1, Integrale (oben) (0-14 min), jeweils nach Verabreichung von Motilin 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg

Abb. 3.11: 1. VT, Ö 3, Integrale (oben) (0-14 min), jeweils nach Verabreichung von Motilin 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg

Abb. 3.10: 2. VT, Ö 1, Integrale (unten) (0-14 min), jeweils nach Verabreichung von Atropin und Motilin in den o.g. Dosierungen

Abb. 3.12: 2. VT, Ö 3, Integrale (unten) (0-14 min), jeweils nach Verabreichung von Atropin und Motilin in den o.g. Dosierungen

grau: Gesunde Probanden
weiß: Achalasie-Patienten

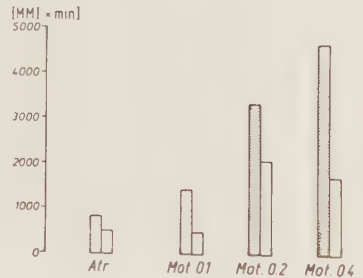
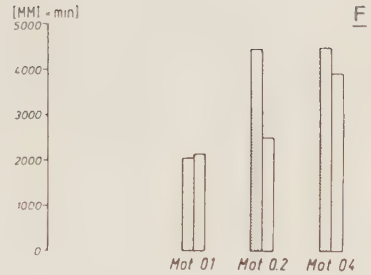
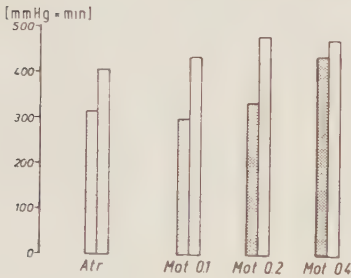
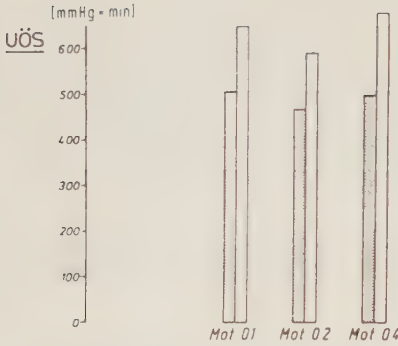


Abb. 3.13: 1. VT, UÖS, Integrale (0 - 14 min) nach Verabreichung von Motilin 0,1 / 0,2 / 0,4 $\mu\text{g/kg}$

Abb. 3.15: 1. VT, F, Integrale (0 - 14 min) jeweils nach Verabreichung von Motilin 0,1 / 0,2 / 0,4 $\mu\text{g/kg}$

Abb. 3.14: 2. VT, UÖS, Integrale (0 - 14 min) nach Verabreichung von Atropin und Motilin in den o.g. Dosierungen

Abb. 3.16: 2. VT, F, Integrale (0 - 14 min) jeweils nach Verabreichung von Atropin und Motilin in den o.g. Dosierungen

grau: Gesunde Probanden
weiß: Achalasie-Patienten

3.1.4 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON MOTILIN 0,4 µg/KG (1. VT)

Ösophagus (Abb. 3.17, Abb. 3.18): Das deutliche Auseinanderweichen der Kurven beider Gruppen unter Motilin 0,2 µg/kg (vgl. Abb. 3.5 und Abb. 3.6) wiederholte sich nach nochmaliger Verdoppelung der Dosis nicht. Der Druck bei Achalasie-Patienten erhöhte sich nach Gabe von Motilin 0,4 µg/kg kurzfristig, während bei gesunden Probanden keine wesentliche Druckänderung zu beobachten war. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven ergaben sich zum Zeitpunkt +2 min im mittleren Ösophagusdrittel (Ü 1) und zu den Zeitpunkten +1 min und +4 min* im unteren Ösophagusdrittel (Ü 3).

UÖS: Aus dem Kurvenverlauf (Abb. 3.19) läßt sich entnehmen, daß es bei den Achalasie-Patienten nach dieser Motilindosierung zu einer deutlichen Steigerung des Sphinkterdruckes kam, während gesunde Versuchspersonen keine sichere Veränderung aufwiesen (Abb. 3.13). Ein kurzfristiges Auseinanderweichen der Druckkurven beider Gruppen nach Motilinverabreichung war auch schon unter der Dosierung Motilin 0,2 µg/kg aufgetreten (Abb. 3.7) und im wesentlichen auf die ersten vier Minuten nach Verabreichung der Substanz beschränkt.

Magenfundus (Abb. 3.20): Der motilitätssteigernde Effekt von Motilin ist hier ebenfalls gut zu beobachten. Gesunde Probanden erreichten Magenmotilitätswerte (Abb. 3.15), die denen nach Verabreichung von Motilin 0,2 µg/kg vergleichbar waren (kein signifikanter Unterschied, Tab. 3.3), wohingegen Achalasie-Patienten mit einer deutlichen und signifikanten Motilitätssteigerung auf die Gabe von Motilin 0,4 µg/kg reagierten (Tab. 3.3, Abb. 3.15). Der Vergleich von Integralen nach Gabe von Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg war für jedes der beiden Kollektive signifikant (Tab. 3.3).

* In diesem Fall wurde der Median zur Signifikanzberechnung herangezogen, da das Wertekollektiv der gesunden Versuchspersonen nicht normalverteilt war.

Wie auch bereits aus Abb. 3.15 ersichtlich, ergaben sich beim statistischen Vergleich der Integrale beider Gruppen lediglich nach Gabe von Motilin $0,2 \mu\text{g/kg}$ signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven (höherer durchschnittlicher MMI bei gesunden Probanden im Vergleich zu Achalasie-Patienten), nicht jedoch nach Gabe von Motilin $0,1 \mu\text{g/kg}$ oder Motilin $0,4 \mu\text{g/kg}$ (Tab. 3.3).

3.1.5 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON CHOLECYSTOKININ (CCK) (1. VT)

Ösophagus: Das Druckniveau bei gesunden Versuchspersonen blieb durch Cholecystokinin im wesentlichen unbeeinflusst, wohingegen bei Achalasie-Patienten eine weitere Steigerung gegenüber dem Druckverlauf im Zeitraum 4 Minuten vor CCK-Gabe festzustellen war (Abb. 3.21 und Abb. 3.22). Dieser kurzfristige Anstieg des Druckes bei Achalasie-Patienten nach Verabreichung von Cholecystokinin führte zu signifikant unterschiedlichem Druckverhalten beider Kollektive zu den Zeitpunkten

0 min*, +1 min*, +2 min	im mittleren Ösophagusdrittel (Ö 1)
sowie	
+3 min*	im unteren Ösophagusdrittel (Ö 3).

ÜÖS: Die Verabreichung von Cholecystokinin führte bei beiden Gruppen im Zeitraum 0 bis +4 min zu einem deutlichen, aber nicht signifikanten Abfall des Sphinkterdruckes (Abb. 3.23). Die Druckwerte der Achalasie-Patienten lagen zu den in Tab. 3.4 angegebenen Zeitpunkten signifikant über denen der gesunden Probanden.

* In diesen Fällen wurde der Median zur Signifikanzberechnung herangezogen, da das Wertekollektiv der gesunden Versuchspersonen nicht normalverteilt war.

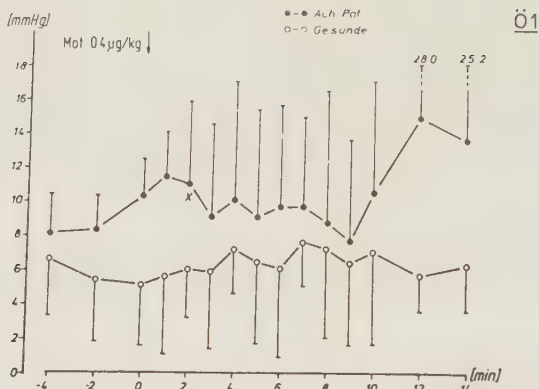


Abb. 3.17: 1. VT, Ö 1, Motilin 0,4 µg/kg
x p liegt zwischen .050 und .010

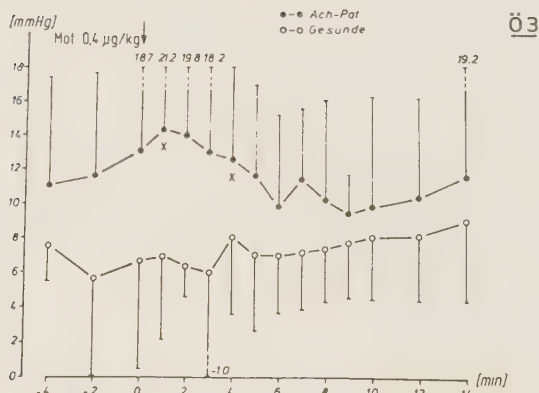


Abb. 3.18: 1. VT, Ö 3, Motilin 0,4 µg/kg
x p liegt zwischen .050 und .010

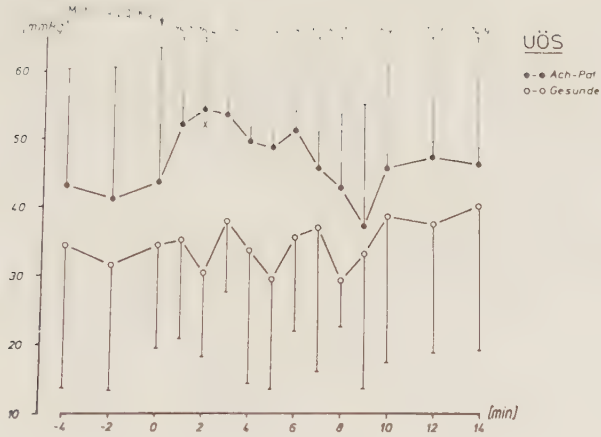


Abb. 3.19: 1. VT, UÖS, Motilin 0,4 $\mu\text{g/kg}$
x p liegt zwischen .050 und .010

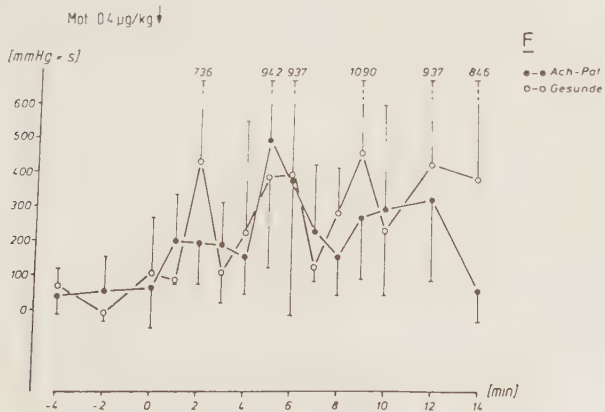


Abb. 3.20: 1. VT, F, Motilin 0,4 $\mu\text{g/kg}$

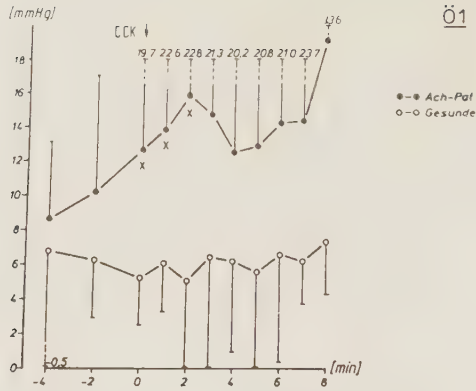


Abb. 3.21: 1. VT, Ö 1, CCK

x p liegt zwischen .050 und .010

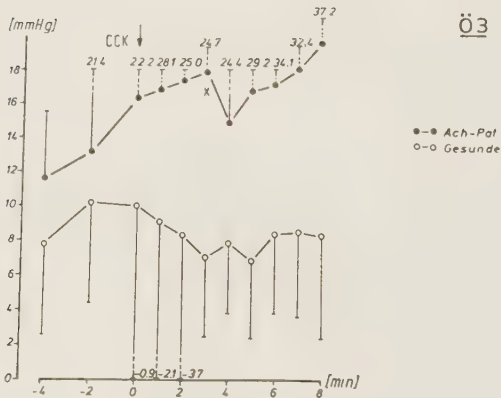


Abb. 3.22: 1. VT, Ö 3, CCK

x p liegt zwischen .050 und .010

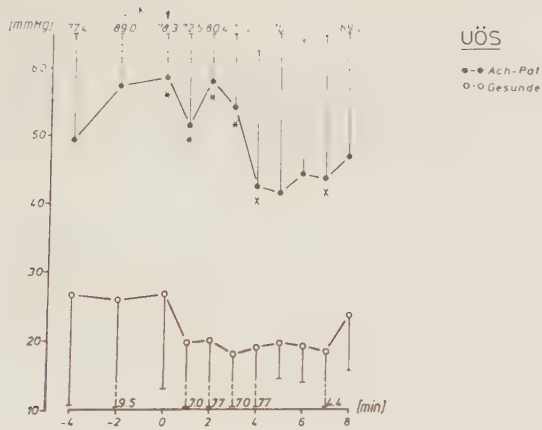


Abb. 3.23: 1. VT, UÖS, CCK

x p liegt zwischen .050 und .010
* p ist kleiner als .010

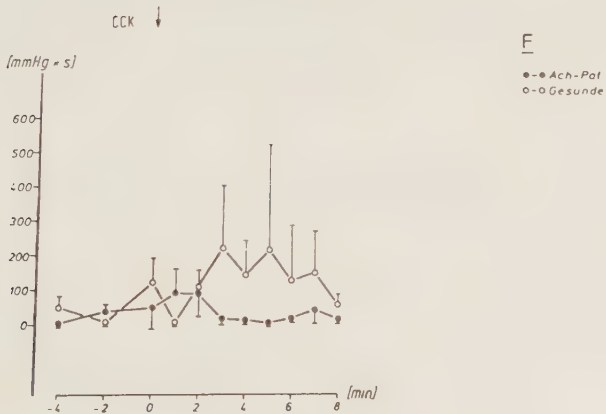


Abb. 3.24: 1. VT, F, CCK

1. VT, UÖS, CCK (min)	0,	+1,	+2,	+3,	+4,	+7
--------------------------	----	-----	-----	-----	-----	----

Tab. 3.4: 1. VT, UÖS, CCK

Signifikant höhere Sphinkterdruckwerte der
Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden
Versuchspersonen nach CCK-Gabe

Der große Abstand der mittleren Druckwerte beider Gruppen bereits vor sowie nach Gabe von Cholecystokinin kam in erster Linie durch die starke Drucksenkung bei den gesunden Versuchspersonen zustande, welche der Verabreichung von CCK nach Motilin 0,4 µg/kg folgte.

Magenfundus: Am Magenfundus ließ sich keine deutliche Reaktion auf die Gabe von Cholecystokinin beobachten (Abb. 3. 24). Aus dem Kurvenverlauf läßt sich jedoch vermuten, daß gesunde Probanden höhere Motilitätswerte erreichten als die Achalasie-Patienten, was durch den statistischen Vergleich der betreffenden Integrale (jeweils 0 min bis +8 min) auch bestätigt wurde. Im t-Test für homogene Varianzen ergab sich in der Zeit nach Verabreichung von CCK ein signifikant (p kleiner als .010) höherer Mittelwert des Integrales für gesunde Versuchspersonen im Vergleich zu Achalasie-Patienten.

3.1.6 ZUSAMMENFASSUNG (1. VT)

- Achalasie-Patienten wiesen an den Meßstellen im Ösophagus und am unteren Ösophagus sphinkter während des gesamten ersten Versuchstages höhere Druckwerte als gesunde Versuchspersonen auf.
- Diese Druckwerte unterschieden sich signifikant am Ösophagus nach Gabe von Motilin in der Dosierung 0,2 µg/kg (Abb. 3.5 und Abb. 3.6)
- und ebenfalls signifikant am unteren Ösophagus sphinkter nach Gabe von Cholecystokinin (Abb. 3.23).
- Nach CCK-Gabe wurde im Ösophagus ein kurzdauernder, signifikanter Druckanstieg (bis +3 min) bei Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet.
- Motilin steigerte am Magenfundus dosisabhängig bei beiden Kollektiven die Motilität. Die maximale Stimulation wurde bei Achalasie-Patienten bei einer höheren Motilindosis (0,4 µg/kg) erreicht als bei gesunden Versuchspersonen (0,2 µg/kg). Gesunde Probanden wiesen nach Verabreichung von Motilin 0,2 µg/kg im Durchschnitt signifikant höhere Motilitätswerte auf als Achalasie-Patienten (Tab. 3.3 und Abb. 3.15).
- CCK-Gabe führte zu signifikant höheren Magenmotilitätswerten bei gesunden Probanden als bei Achalasie-Patienten (vgl. S. 38).

3.2 VERSUCH MIT ATROPIN UND MOTILIN (2. Versuchstag)

Im folgenden soll untersucht werden, inwieweit die am Anfang dieses Versuchstages stehende Atropingabe das Druckverhalten beider Gruppen unter den verschiedenen Dosierungen von Motilin (0,1 $\mu\text{g/kg}$, 0,2 $\mu\text{g/kg}$, 0,4 $\mu\text{g/kg}$) beeinflusst.

3.2.1 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON ATROPIN (2. VT)

Ösophagus: Unter Atropin kam es bei den Achalasie-Patienten in beiden Ableitungen (Ö 1, Ö 3) zu einem leichten Druckabfall mit einer darauffolgenden Ausbildung eines Plateaus. Bei gesunden Probanden war eine Atropinwirkung auf die Basaldruckwerte im Ösophagus nicht sicher zu erkennen.

ÜÖS (Abb. 3.25): Die Wirkung von Atropin äußerte sich bei beiden Gruppen in einer deutlichen Drucksenkung innerhalb der ersten vier Minuten, welche durchschnittlich bei gesunden Versuchspersonen (-36 %) etwas stärker ausfiel als bei den Achalasie-Patienten (-21 %)*. Bei der statistischen Prüfung von Druckwerten beider Kollektive im unteren Ösophagussphinkter vor und nach Atropingabe erwiesen sich zwei von fünf untersuchten Wertepaaren bei gesunden Probanden als signifikant unterschiedlich:

-4 min gegenüber +15 min
und
-3 min gegenüber +16 min.

Magenfundus: Eine sichere Reaktion auf die Atropingabe war bei beiden Testgruppen nicht zu erkennen. Signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven zeigten sich nicht (Tab. 3.5).

* Verglichen wurden die durchschnittlichen Sphinkterdruckwerte innerhalb des Zeitraumes 4 Minuten vor und 4 Minuten nach Atropingabe.

G Atr.	A Atr.	o	Kolmogoroff-Smirnow-Test (für 2 Stichproben)
G Mot. 0,1	A Mot. 0,1	*	Kolmogoroff-Smirnow-Test (für 2 Stichproben)
G Mot. 0,2	A Mot. 0,2	x	t-Test für heterogene Varianzen
G Mot. 0,4	A Mot. 0,4	*	Kolmogoroff-Smirnow-Test (für 2 Stichproben)

Tab. 3.5: 2. VT, Magenfundus

Magenmotilität: Statistischer Vergleich von Integralen (0 bis +14 min); G = Gesunde Versuchspersonen, A = Achalasie-Patienten

o kein signifikanter Unterschied
x p liegt zwischen .050 und .010
* p ist kleiner als .010

3.2.2 DRUCKVERLAUF NACH GABE VON MOTILIN IN DEN

DOSIERUNGEN 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg (2. VT)

An den Ableitungen im Ösophagus und am unteren Ösophagussphinkter zeigten die Achalasie-Patienten auch nach Vorbehandlung mit Atropin nach der jeweiligen Motilingabe in der Regel höhere, wenn auch selten signifikant höhere Druckwerte als gesunde Versuchspersonen (Tab. 3.6).

<u>Ö 1</u>	Motilin 0,2 µg/kg	+4 min		
<u>UÖS</u>	Motilin 0,1 µg/kg	+1 min	+14 min	
	Motilin 0,2 µg/kg	-2 min	+ 5 min	+6 min

Tab. 3.6: 2. VT, Ö 1 und UÖS

Zeitpunkte signifikant höherer Druckwerte von Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden am 2. Versuchstag

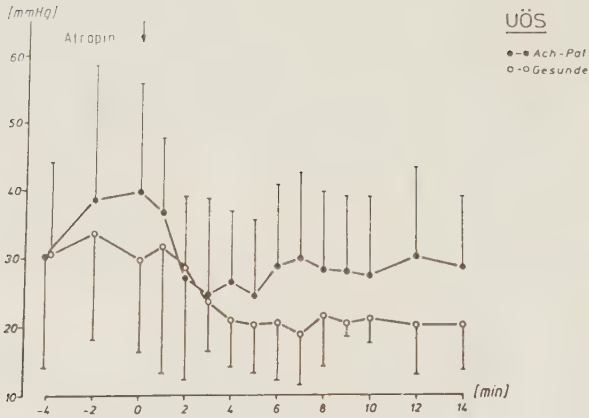


Abb. 3.25: 2. VT, UÖS, Atropin

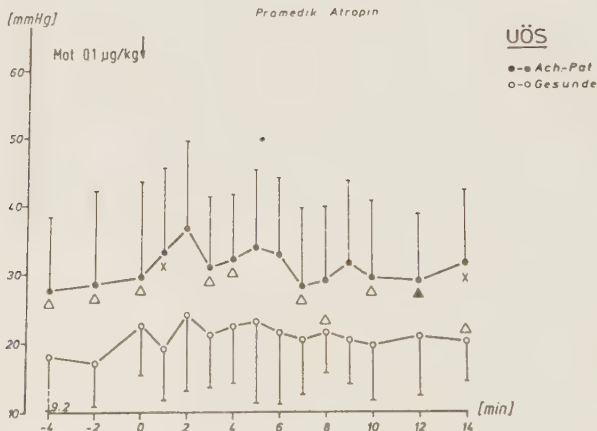


Abb. 3.26: 2. VT, UÖS, Motilin 0,1 µg/kg

- x Sphinkterdruck signifikant höher bei A als bei G (p zwischen .050 und .010)
- △ Sphinkterdruck am 2. VT signifikant niedriger als am 1. VT bei A oder G (p zwischen .050 und .010)
- ▲ p ist kleiner als .010

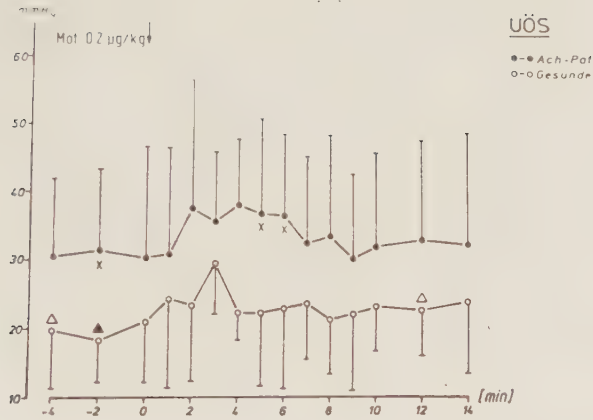


Abb. 3.27: 2. VT, UÖS, Motilin 0,2 µg/kg

- x Sphinkterdruck bei A signifikant höher als bei G
(p zwischen .050 und .010)
- △ Sphinkterdruck am 2. VT signifikant niedriger als
am 1. VT bei G (p liegt zwischen .050 und .010)
- ▲ p ist kleiner als .010

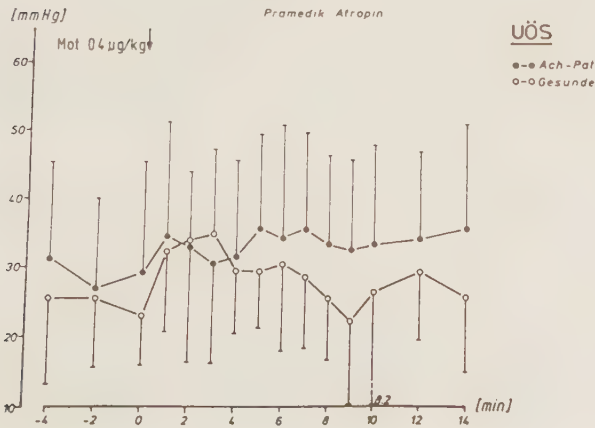


Abb. 3.28: 2. VT, UÖS, Motilin 0,4 µg/kg

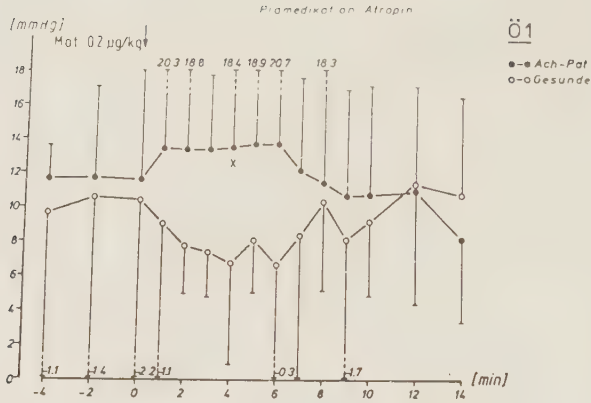


Abb. 3.29: 2. VT, Ö 1, Motilin 0,2 µg/kg
x p liegt zwischen .050 und .010

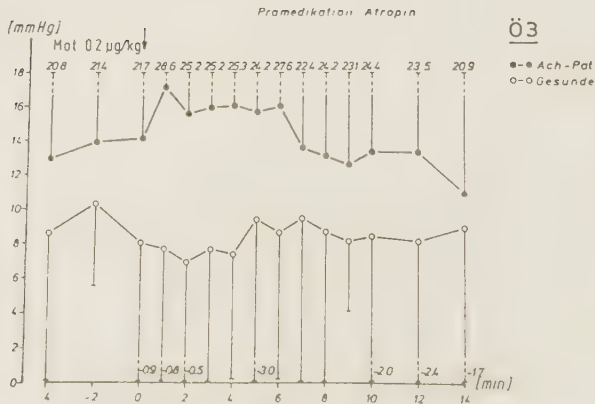


Abb. 3.30: 2. VT, Ö 3, Motilin 0,2 µg/kg

Ösophagus: Weder die Atropingabe noch die Verabreichung von Motilin in den Dosierungen 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg und 0,4 µg/kg konnte an den beiden Ableitungen im Ösophagus deutliche, eindeutig als Reaktion auf die Substanzgabe aufzufassende Druckänderungen bei beiden Gruppen hervorrufen. Auch der statistische Vergleich von Motilininwerten dieses Versuchstages mit den Referenzwerten* des Versuches ohne Atropinvorbehandlung (1. Versuchstag) zeigte, daß durch die vorherige Atropingabe bei Achalasie-Patienten und bei gesunden Versuchspersonen keine signifikante Änderung, zum Beispiel eine Senkung, des mittleren Druckniveaus erreicht wurde. Der Vergleich der entsprechenden Integrale spricht eher für eine Erhöhung des Druckniveaus (vgl. Abb. 3.9/Abb. 3.10 bzw. Abb. 3.11/Abb. 3.12).

Wiederum war jedoch - auch unter Atropinvorbehandlung - nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg ein Auseinanderweichen der Kurvenverläufe (leichte Senkung bei gesunden Probanden, leichte Hebung bei Achalasie-Patienten) erkennbar (Abb. 3.29 und Abb. 3.30), das auch schon im entsprechenden Versuch am 1. Versuchstag ohne Atropin (Abb. 3.5 und Abb. 3.6) aufgetreten war. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Testgruppen ergaben sich diesmal jedoch nur zum Zeitpunkt +4 min im mittleren Ösophagusdrittel (Abb. 3.29).

UÖS: Der Sphinkterdruck der Achalasie-Patienten lag nach Atropinvorbehandlung zu den in Tab. 3.7 angegebenen Zeitpunkten signifikant unter den Vergleichswerten vom 1. VT.

<u>UÖS</u>	<u>Motilin 0,1 µg/kg</u> (min)								
		-4	-2	0	+3	+4	+7	+10	+12

Tab. 3.7: 1./2. VT, UÖS, Achalasie-Patienten

Zeitpunkte signifikant höheren Sphinkterdruckes am 1. VT im Vergleich zum 2. VT bei Achalasie-Patienten

* gleiche Motilindosis, gleicher Zeitpunkt vor bzw. nach Substanzgabe, gleiches Kollektiv

Nach Verabreichung von Motilin 0,2 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg zeigten sich bei den Achalasie-Patienten keine signifikanten Unterschiede zu den Sphinkterdruckwerten im Versuch ohne Atropinvorbehandlung.

Die gesunden Probanden wiesen durchschnittlich am 2. Versuchstag einen um ca. 10 mmHg niedrigeren Sphinkterdruck auf (Abb. 3.26, 3.27, 3.28 im Vergleich zu Abb. 3.3, 3.7, 3.19). Bei ihnen kam es zu den in Tab. 3.8 angegebenen Zeitpunkten zu signifikant niedrigeren Druckwerten als am 1. Versuchstag. In den Abb. 3.13 und Abb. 3.14 wird die Senkung des Druckniveaus bei beiden Gruppen besonders deutlich.

Motilin selbst führte in allen drei Dosierungen (0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg) und bei beiden Kollektiven - wie auch schon am 1. Versuchstag - zu keinen eindeutigen Reaktionen auf die Hormongabe.

UÖS	Motilin 0,1 µg/kg (min)	+8	+14	
UÖS	Motilin 0,2 µg/kg (min)	-4	- 2	+12

Tab. 3.8: 1./2. VT, UÖS, gesunde Probanden

Zeitpunkte signifikant höheren Sphinkterdruckes
am 1. VT als am 2. VT bei gesunden Probanden

Magenfundus: Die Atropinvorbehandlung reduzierte am 2. Versuchstag bei beiden Gruppen in der Mehrzahl der Fälle signifikant die durch Motilingabe in den verschiedenen Dosierungen hervorgerufene Zunahme der Magenmotilität im Vergleich mit Werten des Versuches ohne Atropin (1. VT) (Tab. 3.9, vgl. auch Abb. 3.15 und Abb. 3.16). Die Zunahme der Magenmotilität war wiederum abhängig von der gegebenen Motilindosis; dies wird bei gesunden Versuchspersonen besonders deutlich (Abb. 3.16).

1. VT	2. VT		
G Mot.0,1	G Mot. 0,1	x	t-Test für heterogene Varianzen
G Mot.0,2	G Mot. 0,2	x	t-Test für heterogene Varianzen
G Mot.0,4	G Mot. 0,4	o	t-Test für homogene Varianzen
A Mot.0,1	A Mot. 0,1	*	Kolmogoroff-Smirnow-Test für 2 Stichproben
A Mot.0,2	A Mot. 0,2	o	t-Test für homogene Varianzen
A Mot.0,4	A Mot. 0,4	*	Kolmogoroff-Smirnow-Test für 2 Stichproben

Tab. 3.9: 1./2. VT, Fundus, Vergleich der Integrale (0 - 14 min)

G = Gesunde Probanden, A = Achalasie-Patienten
o kein signifikanter Unterschied
x Signifikant höhere Magenmotilität am 1. VT im Vergleich zum 2. VT bei A oder G (p liegt zwischen .050 und .010)
* p ist kleiner als .010

Am 2. Versuchstag erreichten lediglich gesunde Versuchspersonen nach Verabreichung von Motilin 0,4 µg/kg einen Magenmotilitätsindex, der mit dem Referenzindex des Versuches ohne Atropinprämedikation (Motilin 0,4 µg/kg am 1. VT) vergleichbar war (Abb. 3.15 / Abb. 3.16).

Wie auch schon am 1. Versuchstag, lag in der Regel der durchschnittliche Magenmotilitätsindex bei gesunden Probanden über dem der Achalasie-Patienten. Im Gegensatz zum Versuch ohne Atropinvorbehandlung war diesmal der Motilitätsindex nach allen Motilingaben (0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg) bei gesunden Versuchspersonen signifikant höher als bei Achalasie-Patienten (Tab. 3.5). Am 1. Versuchstag waren signifikante Unterschiede nur nach Verabreichung von Motilin 0,2 µg/kg aufgetreten (Tab. 3.3).

3.2.3 ZUSAMMENFASSUNG (2. VT)

- Auch unter Atropingabe und den Motilindosierungen 0,1 $\mu\text{g/kg}$, 0,2 $\mu\text{g/kg}$ und 0,4 $\mu\text{g/kg}$ wiesen die Achalasie-Patienten im Ösophagus und im unteren Ösophagus sphinkter durchschnittlich höhere Druckwerte auf als gesunde Versuchspersonen. Wie auch schon am 1. Versuchstag, war dieses Verhältnis am Magenfundus umgekehrt (s.u.) (Abb. 3.26 - Abb. 3.30).
- Am Ösophagus konnte bei beiden Kollektiven nach Atropinvorbehandlung keine gesicherte Reaktion auf die einzelnen Motilindosen beobachtet werden. Im Gegensatz zum 1. Versuchstag wiesen diesmal gesunde Probanden (mit einer Ausnahme) keine signifikant niedrigeren Druckwerte auf als die Achalasie-Patienten (Abb. 3.29, Abb. 3.30).
- Als Sofortreaktion auf Atropin zeigten beide Gruppen eine deutliche Senkung des Druckes am unteren Ösophagus sphinkter (Abb. 3.25), die bei gesunden Versuchspersonen teilweise signifikant war (S. 40).
- Die Dauerwirkung von Atropin am UÖS machte sich am 2. Versuchstag dadurch bemerkbar, daß Achalasie-Patienten und gesunde Probanden einen z.T. signifikant niedrigeren Sphinkterdruck aufwiesen als im Versuch ohne Atropin (1. VT) (Tab. 3.7 und Tab. 3.8).
- Am Magenfundus zeigten sich unter alleiniger Atropingabe zwischen beiden Testgruppen keine signifikanten Unterschiede. Die durch Motilindgabe stimulierte Magenmotilität wurde jedoch durch die Atropinvorbehandlung in der Mehrzahl der Fälle signifikant gegenüber dem 1. Versuchstag abgeschwächt (Tab. 3.9, Abb. 3.15 / Abb. 3.16). - Nach allen Motilindosen erreichten am 2. Versuchstag gesunde Versuchspersonen signifikant höhere mittlere Motilitätsindizes als Achalasie-Patienten (Tab. 3.5, Abb. 3.16).

3.3 ZUSAMMENFASSUNG DES 1. UND DES 2. VERSUCHSTAGES

- a) An den beiden Tagen des Versuches zeigten die Achalasie-Patienten durchschnittlich höhere Druckwerte als gesunde Versuchspersonen am Ösophagus und am unteren Ösophagus-sphinkter (vgl. c)),
- b) wohingegen Achalasie-Patienten im Magenfundus zum Teil signifikant niedrigere Motilitätsindizes erreichten als gesunde Probanden.
- c) Teilweise signifikant höhere Druckwerte von Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen konnten beobachtet werden
 - am Ösophagus nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg am 1. Versuchstag,
 - am ÜÖS nach Gabe von Motilin 0,4 µg/kg am 1. Versuchstag und
 - am ÜÖS nach Gabe von Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,2 µg/kg am 2. Versuchstag.
- d) Motilin steigerte in der Regel dosisabhängig (nach Atropin-vorbehandlung allerdings in abgeschwächter Form) die Magenmotilität beider Gruppen. Nach Prämedikation mit Atropin am 2. Versuchstag war bei beiden Kollektiven die Magenmotilität nach den jeweiligen Motilingaben (0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg) größtenteils signifikant niedriger als die Vergleichswerte aus dem Versuch ohne Atropin (1. Versuchstag).
- e) Cholecystokinin führte am unteren Ösophagus-sphinkter, wie aus Abb. 3.23 ersichtlich, zu einem längerdauernden Druckabfall bei gesunden Probanden, bei Achalasie-Patienten hingegen nur zu einem kurzfristigen Absinken des Sphinkterdruckes. (Das Druckverhalten der einzelnen Probanden innerhalb einer Testgruppe ist am Ende dieser Arbeit dargestellt.) - Signifikant höhere Druckwerte nach

CCK-Gabe bei Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen ergaben sich

- am Ösophagus im Zeitraum 0 bis +3 min,
- am UÖS im Zeitraum 0 bis +4 min.

- f) Die Dauerwirkung von Atropin am 2. Versuchstag zeigte sich am UÖS bei beiden Gruppen an einem deutlich und teilweise signifikant gesenkten Sphinkterdruck nach den jeweiligen Motilingaben. Am Ösophagus hingegen blieben die durchschnittlichen Druckwerte bei gesunden Probanden und Achalasie-Patienten im wesentlichen unbeeinflusst.

3.4 DAS ZEITINTERVALL 0 - 6 MIN

Die bisher durchgeführten statistischen Vergleiche bezogen sich

- auf Minutenwerte oder
- auf den gesamten Versuchsdurchgang (Integrale 0 - 14 min).

In diesem Abschnitt wird ein Zeitintervall (0 - 6 min) gewählt, das den Halbwertszeiten der im Versuch verwendeten Substanzen Motilin (HWZ ca. 4,5 min) und Cholecystokinin (HWZ ca. 2,5 min) mehr angepaßt ist als die o.g. Zeiträume. Es soll untersucht werden, ob sich durch diese Maßnahme die bereits dargestellten signifikanten Unterschiede

- zwischen gesunden Probanden und Achalasie-Patienten,
- zwischen den einzelnen Substanzen (Atropin, Motilin, Cholecystokinin) bzw. den Dosisstufen von Motilin (0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg) jeweils innerhalb eines Kollektives (z.B. Achalasie-Patienten am 1. Versuchstag) und
- zwischen den beiden Versuchstagen (VT) innerhalb einer Testgruppe (z.B. gesunde Versuchspersonen 1. VT / 2. VT, jeweils Motilin 0,1 µg/kg)

bestätigen lassen oder ob sich durch das geänderte Zeitintervall zusätzliche signifikante Unterschiede aufzeigen lassen.

Zur Erläuterung der folgenden Abbildungen:

Abb. 3.31 (S. 52): Mittleres Ösophagusdrittel (Ö 1)

Abb. 3.32 (S. 53): Unteres Ösophagusdrittel (Ö 3)

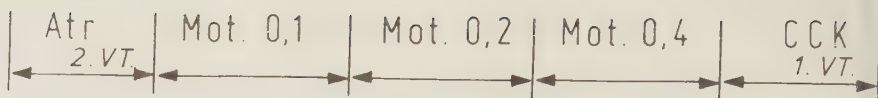
Abb. 3.33 (S. 54): Unterer Ösophagussphinkter (UÖS)

Abb. 3.34 (S. 55): Magenfundus (F)

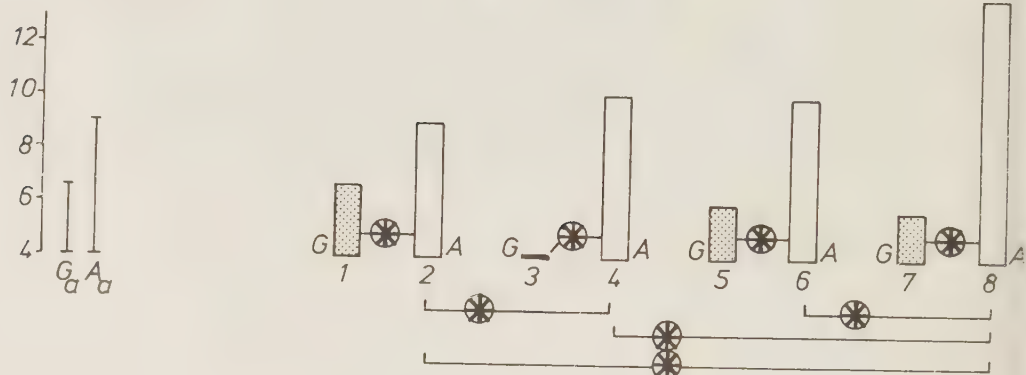
Die folgenden vier Abbildungen betreffen die Fläche unter den Gruppenkurven (Integral) im Auswertungsintervall 0 - 6 min nach Substanzgabe. Die jeweiligen Druckwerte am Beginn eines Versuchstages (vor jeglicher Medikation) sind am linken Rand der Abbildungen für jedes Kollektiv dargestellt:

G_a : Ausgangsdruck von gesunden Probanden

A_a : Ausgangsdruck von Achalasie-Patienten.



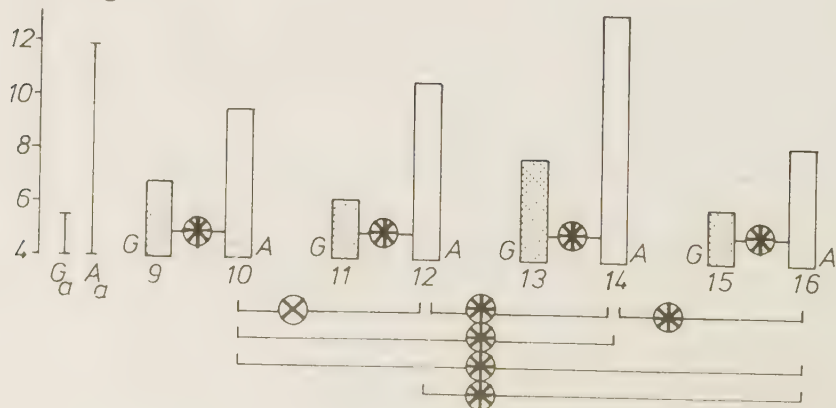
[mmHg/min]



Ö 1



[mmHg/min]



-53-
Abb. 3.32

Atr.
2. VT.

Mot. 0,1

Mot. 0,2

Mot. 0,4

ССК
1. VT

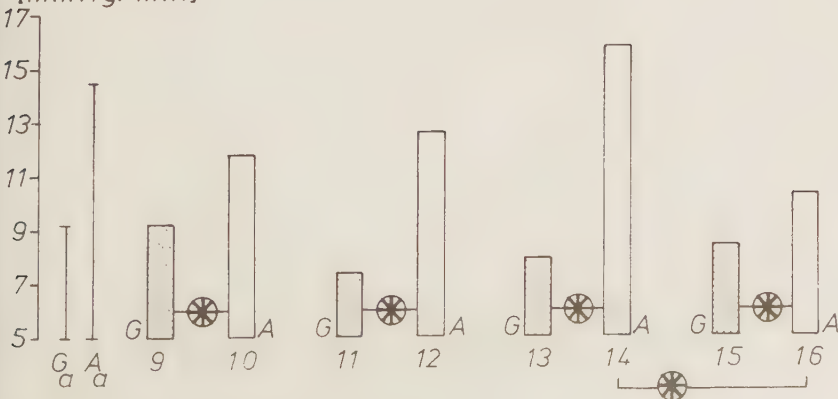
[mmHg/min]

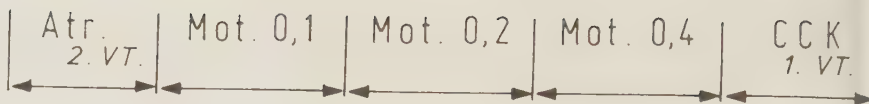


Ö 3

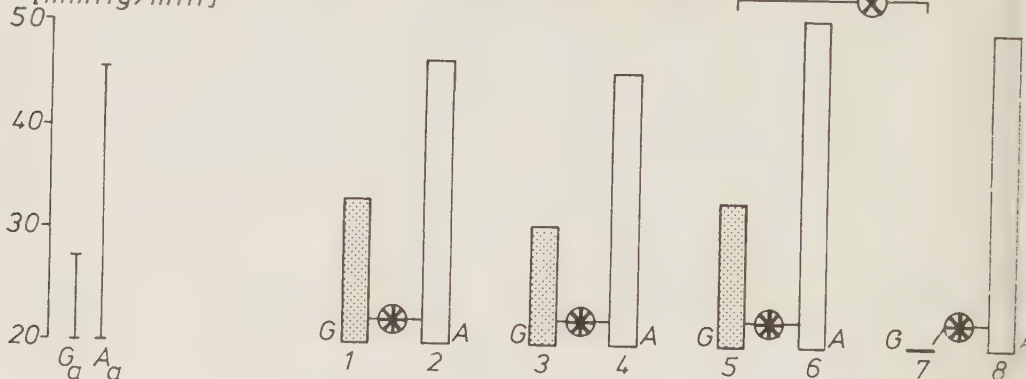


[mmHg/min]

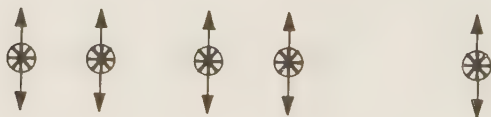




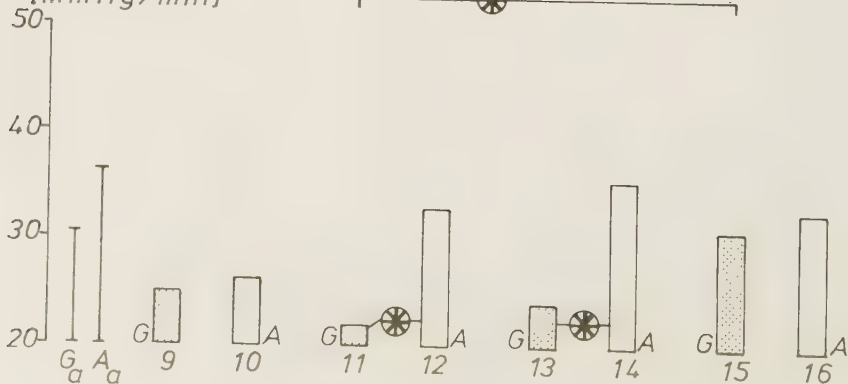
[mmHg/min]

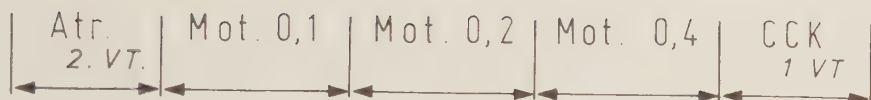


Uös

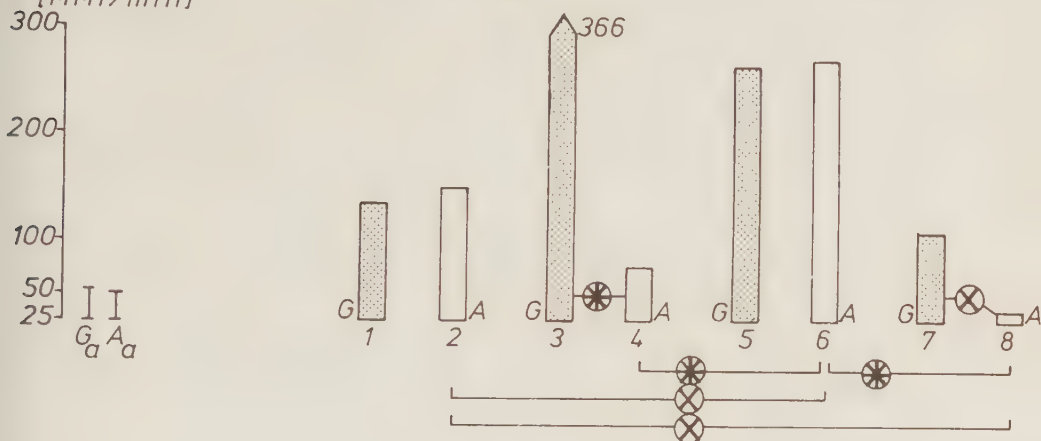


[mmHg/min]





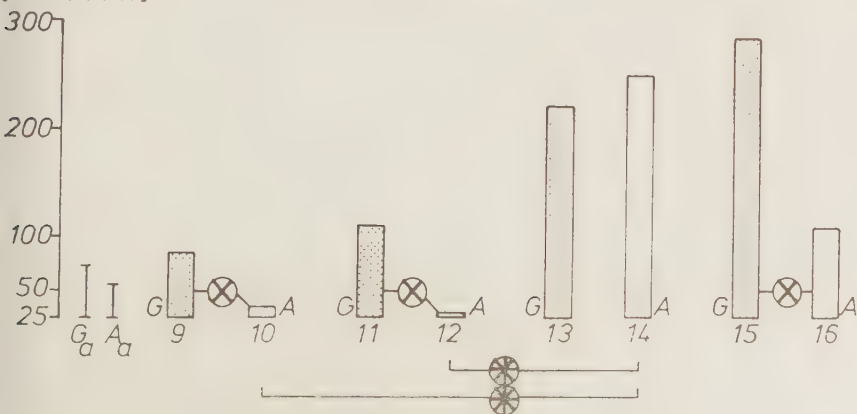
[MMI/min]



F



[MMI/min]



a) Der mittlere Druck eines Kollektives im Zeitraum 0 - 6 min nach Substanzgabe wird in den Abbildungen durch eine Säule symbolisiert, die mit der Bezeichnung des Kollektives (G = Gesunde Probanden, A = Achalasie-Patienten) und einer Ziffer versehen ist. Die statistisch miteinander verglichenen Säulen sind durch Verbindungslinien bzw. Pfeile gekennzeichnet, welche von Kreisen zur Markierung der Signifikanz unterbrochen werden. Jede Abbildung ist unterteilt in

- den 1. Versuchstag (obere Hälfte) mit Verabreichung von Motilin 0,1 $\mu\text{g/kg}$, 0,2 $\mu\text{g/kg}$, 0,4 $\mu\text{g/kg}$ und Cholecystokinin (je vier Säulen für G und A), und
- den 2. Versuchstag (untere Hälfte) mit Verabreichung von Atropin und Motilin in den o.g. Dosierungen (je vier Säulen für G und A).

Jede der vier Ableitungsstellen ist in einer eigenen Abbildung dargestellt (Abb. 3.31: Ö 1; Abb. 3.32: Ö 3; Abb. 3.33: UÖS; Abb. 3.34: F).

b) Verwendete Abkürzungen:

VT	Versuchstag
G	Gesunde Probanden (grau)
A	Achalasie-Patienten (weiß)
Atr.	Atropin (Dosis 0,012 mg/kg Körpergewicht)
Mot.	Motilin, Dosierungen in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht
CCK	Cholecystokinin (Dosis 1 IE/kg Körpergewicht)
MMI	Magenmotilitätsindex

c) Signifikanzberechnung:

- x p liegt zwischen .050 und .010
- * p ist kleiner als .010

3.4.1 ERGEBNISSE (Zeitintervall 0 - 6 min)

- 1) Das wichtigste Ergebnis ist die Tatsache, daß sich an den Ableitungen im Ösophagus und im Sphinkterbereich innerhalb der ersten sechs Minuten nach Substanzgabe durchwegs* signifikante Druckunterschiede zwischen den beiden Testgruppen ergaben, und zwar

- ungeachtet der verabreichten Substanz (Atropin, Motilin, Cholecystokinin) und
- sowohl am 1. als auch am 2. Versuchstag, also ungeachtet einer Atropinvorbehandlung.

Dies bedeutet, daß Achalasie-Patienten in dem o.g. Zeitintervall nach Substanzgabe nicht nur im Bereich des unteren Ösophagussphinkters, sondern auch in den Ösophagusableitungen an ihrem gegenüber gesunden Probanden wesentlich höheren Druckwert manometrisch sicher zu erkennen waren. Das hier gewählte Intervall von 0 - 6 min zeigte bestehende signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven wesentlich deutlicher als ein Vergleich, der minutenweise bzw. im Intervall 0 - 14 min vorgenommen wurde.

- 2) Wie bereits auf Seite 47 dargestellt, kehrte sich die Druckrelation zwischen Achalasie-Patienten und gesunden Versuchspersonen im Bereich des Magenfundus in der Regel um. Signifikant höhere Motilität bei gesunden Probanden im Vergleich zu Achalasie-Patienten zeigte sich

- am 1. VT nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg und CCK,
- am 2. VT nach Gabe von Atropin, Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg.

Achalasie-Patienten wiesen am 2. Versuchstag ausnahmsweise in der Dosierung Motilin 0,2 µg/kg signifikant höhere Motilitätswerte auf als am Tag ohne Atropinvorbehandlung. Ansonsten war, wie zu erwarten, eine signifikante Senkung der Magenmotilität am 2. VT nach Vorbehandlung mit Atropin

* Zwei Ausnahmen: 9/10 und 15/16 in Abb. 3.33

festzustellen (im Vergleich zu den entsprechenden Werten des 1. Versuchstages)

- bei G nach Verabreichung von Motilin 0,2 µg/kg,
- bei A nach Verabreichung von Motilin 0,4 µg/kg.

Die in Tab. 3.3 (S. 29) dargestellten Signifikanzen über das Intervall 0 - 14 min (1. VT) waren identisch mit den im Intervall 0 - 6 min ermittelten Signifikanzen. Zusätzlich hatten gesunde Probanden nach CCK-Gabe signifikant höhere Werte als Achalasie-Patienten.

CCK führte bei beiden Kollektiven (Abb. 3.34) zu einer signifikanten Senkung der Magenmotilität (verglichen mit den Werten nach Verabreichung von Motilin 0,4 µg/kg). Zusätzlich unterschieden sich die Motilitätswerte nach CCK-Gabe signifikant

- bei G im Vergleich zu Motilin 0,2 µg/kg,
- bei A im Vergleich zu Motilin 0,1 µg/kg.

Am 2. Versuchstag wiesen gesunde Versuchspersonen signifikant höhere Magenmotilitätsindizes auf als Achalasie-Patienten nach Gabe von Atropin, Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg. Im Gegensatz zur Tab. 3.5 (S. 41) konnte im kürzeren Intervall (0 - 6 min, Abb. 3.34) nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tab. 3.9 (S. 47, Intervall 0 - 14 min, Gegenüberstellung des 1. und 2. VT) und die entsprechenden Ergebnisse der Abb. 3.34 (Intervall 0 - 6 min) differierten teilweise aufgrund der unterschiedlichen Intervalldauer und ließen bei Atropinvorbehandlung keine eindeutige Drucksenkung erkennen. Lediglich in zwei Fällen (Tab. 3.10) wurden in beiden Auswertungsintervallen gleichzeitig signifikante Drucksenkungen durch die Atropinvorbehandlung beobachtet.

Betrachtet man die Magenmotilität von gesunden Versuchspersonen am 2. Versuchstag (Abb. 3.34), so war in der Reihenfolge Atropin, Motilin 0,1 µg/kg, Motilin 0,2 µg/kg und Motilin 0,4 µg/kg eine stete Motilitätszunahme

FUNDUS: Vergleich des 1. und 2. Versuchstages

	0 - 14 min	0 - 6 min
G: Mot. 0,1	↓	-
G: Mot. 0,2	↓	↓
A: Mot. 0,1	↓	-
A: Mot. 0,2	-	↑
A: Mot. 0,4	↓	↓

Tab. 3.10: 1. / 2. VT, Fundus

Gegenüberstellung der längeren Intervalldauer und der kürzeren Intervalldauer: (0 - 14 min) / (0 - 6 min). Anhand von Pfeilen sind signifikante Steigerungen bzw. Senkungen der Magenmotilität dargestellt. Ein nach unten gerichteter Pfeil beispielsweise bedeutet signifikant niedrigere Motilität des betreffenden Kollektives am 2. VT im Vergleich zum 1. VT.

festzustellen, die im Falle Atropin / Motilin 0,4 µg/kg signifikant war. Für Achalasie-Patienten traf diese Aussage zu beim Vergleich von Motilin 0,1 µg/kg mit Atropin und mit Motilin 0,2 µg/kg (Abb. 3.34).

Die dosisabhängige Steigerung der Magenmotilität durch Motilin war in der Intervalldauer 0 - 14 min besser erkennbar als im Intervall 0 - 6 min (vgl. Abb. 3.15 und Abb. 3.16).

3) Ö 1, Ö 3, UÖS

- a) Am 1. VT zeigten gesunde Versuchspersonen in den Ableitungen Ö 1, Ö 3, UÖS nach Gabe von Motilin 0,1 µg/kg einen relativ hohen Druckwert, nach Verabreichung von

Motilin 0,2 µg/kg einen verhältnismäßig niedrigen Wert, um dann nach nochmaliger Dosisverdoppelung in ihrem Druckverhalten wieder leicht anzusteigen (Abb. 3.31 - Abb. 3.33, jeweils obere Hälfte). Dieses Verhalten wird auch deutlich in den Darstellungen der 14-Minuten-Intervalle (Abb. 3.9, Abb. 3.11, Abb. 3.13). Im Gegensatz zu Ö 1 und Ö 3 war der Druckabfall am unteren Ösophagus-sphinkter nach CCK-Gabe bei gesunden Personen stark ausgeprägt (Abb. 3.33, Tab. 3.11).

- b) Auch am 2. VT kam es bei gesunden Probanden zumindest im unteren Ösophagusdrittel (Ö 3) und im Sphinkterbereich (UÖS) zu einem ähnlichen Verhalten: hoher Ausgangsdruckwert nach Atropingabe, relativ niedriger Wert nach Verabreichung von Motilin 0,1 µg/kg, dann langsamer Druckanstieg nach den folgenden Motilingaben, wobei die Werte jedoch in der Regel niedriger waren als am 1. VT ohne Atropinvorbehandlung.
- c) Die Druckunterschiede zwischen den einzelnen Verabreichungen von Motilin waren bei Achalasie-Patienten am 1. VT in den beiden Ösophagusableitungen und im Sphinkterbereich nicht sehr ausgeprägt. Auffällig ist, daß bei Achalasie-Patienten am UÖS nach CCK-Gabe ein ebenso hoher Druck zustande kam wie nach Verabreichung von Motilin 0,4 µg/kg, während gesunde Versuchspersonen einen Druckabfall aufwiesen. In Ö 1 und Ö 3 kam es bei Achalasie-Patienten sogar zu einem signifikanten Druckanstieg unter CCK im Vergleich zur vorausgehenden Motilingabe (Abb. 3.31, Tab. 3.11).
- d) Wie auch schon angedeutet am 1. VT, zeigten Achalasie-Patienten am 2. VT den höchsten Druckwert nach Gabe von Motilin 0,2 µg/kg. Nach Verdoppelung dieser Dosis kam es zu einem Druckabfall (signifikant in den Ösophagusableitungen). In der Reihenfolge Atropin, Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,2 µg/kg war in den 6-Minuten-Intervallen ein gleichmäßiger, in Ö 1 signifikanter Druckanstieg zu verzeichnen (Abb. 3.31). Sowohl der stete Druckanstieg als auch der beschriebene Druckabfall sind auch in den Darstellungen der 14-Minuten-Intervalle zu sehen (Abb. 3.10 und Abb. 3.12).

DRUCKVERHALTEN NACH CCK-GABE (vorausgegangene
Motilinverabreichungen)

	G	A
Ö 1	-	↑
Ö 3	-	↑
UÖS	↓	↑ —
F	↓	↓

Tab. 3.11: 1. VT, Druckverhalten nach CCK-Gabe

6-Minuten-Intervalle; dargestellt sind anhand von Pfeilen signifikante Druckänderungen in den Ableitungen des Ösophagus (Ö 1, Ö 3), des unteren Ösophagus sphinkters und des Magenfundus.
G = Gesunde Probanden, A = Achalasie-Patienten

- e) Vergleich des 1. und 2. VT: Ähnlich den Befunden am Magenfundus, kamen in den Ösophagusableitungen Ö 1 und Ö 3 aufgrund der Atropinvorbehandlung am 2. VT beim Vergleich der entsprechenden Motilingaben nicht automatisch niedrigere Druckwerte zustande. Vielmehr wiesen beide Kollektive - analog ihrem in den Punkten a) bis d) beschriebenen, unterschiedlichen Verhalten auf die verschiedenen Motilingaben - am 2. VT zum Teil signifikant niedrigere, teilweise jedoch auch signifikant höhere Druckwerte auf als am 1. VT (Abb. 3.31, Abb. 3.32).

Lediglich am unteren Ösophagus sphinkter verlief die Drucksenkung nach Atropinvorbehandlung erwartungsgemäß. Am 2. VT riefen die einzelnen Motilingaben bei beiden Testgruppen signifikant niedrigere Sphinkterdruckwerte hervor als am 1. VT (Abb. 3.33).

3.4.2 ZUSAMMENFASSUNG (Zeitintervall 0 - 6 min)

- Signifikant höhere Druckwerte bei Achalasie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden fanden sich bei der Auswertung der o.g. Intervalldauer an den Ableitungen im Ösophagus und im Bereich des unteren Ösophagussphinkters, und zwar
 - nach Gabe von Atropin, Motilin in den Dosierungen 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,4 µg/kg sowie Cholecystokinin; kurz: nach allen verwendeten Substanzen*,
 - sowohl am 1. VT (ohne) als auch am 2. VT (mit Atropinvorbehandlung).
- Am Magenfundus hingegen wiesen gesunde Versuchspersonen in der Regel, jedoch nicht immer, höhere Motilitätswerte auf als Achalasie-Patienten (Abb. 3.34). Die in Tab. 3.3 (S. 29) dargestellten signifikanten Motilitätsunterschiede ergaben sich ebenfalls in der kürzeren Auswertungsdauer von 0 - 6 min. Zusätzlich zeigte sich im Fundusbereich am 1. VT ein signifikanter Druckabfall nach CCK-Gabe bei Achalasie-Patienten, wohingegen in Ö 1, Ö 3 (und UÖS) ein Druckanstieg zu verzeichnen war (Tab. 3.11). Bei gesunden Probanden dagegen zeigte sich in Ö 1 und Ö 3 keine Reaktion, aber ein signifikanter Druckabfall im UÖS. - Das längere Auswertungsintervall von 0 - 14 min (Abb. 3.15 und Abb. 3.16) eignet sich besser zur Beurteilung der dosisabhängigen Steigerung der Magenmotilität nach Motilingabe.
- Vergleicht man die sich entsprechenden Motilingaben des 2. VT (mit Atropinvorbehandlung) mit denen des 1. VT (ohne Atropinvorbehandlung), so ergibt sich folgendes Bild:
 - An den Ösophagusableitungen (Ö 1, Ö 3) und im Magenfundus (F) kamen nicht nur signifikante Drucksenkungen, sondern auch signifikante Steigerungen des Druckes vor.
 - Es kam am 2. VT am unteren Ösophagussphinkter (UÖS) zu signifikant niedrigeren Sphinkterdruckwerten als am 1. VT, und zwar bei beiden Kollektiven und nach allen Motilingaben. (1 Ausnahme: 5/15 in Abb. 3.33)

* 2 Ausnahmen: 9/10 und 15/16 in Abb. 3.33

4. DISKUSSION

=====

4.1 ZUR METHODIK

Im Jahre 1883 wurden erstmals Druckmessungen im menschlichen Ösophagus von *Kronecker* und *Meltzer* (47) durchgeführt. Sie führten zu diesem Zweck einen Gummiballon in das Ösophaguslumen ein und registrierten die auftretenden Druckschwankungen mit Hilfe eines Kymographen (73).

Ziel manometrischer Untersuchungen am Ösophagus ist es, die Funktionen dieses Organs während des Ruhezustandes und während der Schluckphasen zu beobachten und zu quantifizieren. Der Ösophagus ist - verglichen mit dem Intestinum - einer solchen Untersuchung leichter zugänglich und weist an beiden Enden Hochdruckzonen auf. Ösophaguskontraktionen verschließen - im Gegensatz zu vielen Kontraktionen des Intestiums - das Lumen vollständig und geben aus diesem Grund ideale Voraussetzungen für die Manometrie. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene manometrische Methoden entwickelt, um die Ösophagusmotilität aufzuzeichnen (73).

Ballon-Kymographie: Hierbei wird ein flüssigkeitsgefüllter, durch einen bestimmten Druck vorgedehnter und mit einem Manometer in Verbindung stehender Gummiballon verwendet. Dieser relativ große Ballon wirkt im Ösophagus allerdings wie ein Bolus und führt zur Auslösung von sekundärer, lokaler Ösophagusmotilität. Untersuchungen an Achalasie-Patienten haben darüber hinaus ergeben, daß keine lineare Beziehung zwischen den auf den Ballon einwirkenden Druckkräften und den Volumenverschiebungen innerhalb des Ballonsystems besteht (73). Einerseits sind kleine Druckwerte mit diesem System kaum zu messen, andererseits können hohe Druckwerte nur bis zu dem Punkt ermittelt werden, an dem der Ballon vollständig komprimiert und entleert ist. Weiter stellt er beispielsweise für Testmahlzeiten bzw. -flüssigkeiten ein Passagehindernis dar. Aus den oben genannten Gründen wurde diese Methode zugunsten der im folgenden beschriebenen Verfahren verlassen (73).

Miniatur-Ballons: Diese nur noch wenige Millimeter in Länge und Querschnitt messenden, flüssigkeitsgefüllten und an einen elektrischen Druckwandler angeschlossenen Gummiballons wiesen einige der oben beschriebenen Nachteile nicht mehr auf. So war beispielsweise die Volumenverdrängung in diesem flüssigkeitsgefüllten System sehr niedrig. Solche Ballons eigneten sich zur Messung von Druckwerten in Sphinkterzonen sogar eher als nicht flüssigkeitsperfundierte, an der Spitze offene ('open-tip') Katheter. Dennoch haben sie keine breite Anwendung erfahren, weil

- die Druckaufnahme nicht punktuell, sondern über eine mehrere Millimeter breite Zone erfolgte,
- sie aufgrund ihrer Materialeigenschaften keine lineare Druckaufzeichnung zuließen,
- ihr Durchmesser der jeweiligen Meßstelle angepaßt werden mußte (kleiner Durchmesser im oberen, großer Durchmesser im unteren Ösophagusphinkter),
- die Intubation u.U. große Schwierigkeiten bereitete.

'Open-ended'-Katheter: Seit den späten 50-er Jahren wurden für die Manometrie Katheter verwendet, die an ihrem distalen Ende eine Öffnung für den Flüssigkeitsaustritt besaßen (73). Zunächst waren die Katheter lediglich mit Flüssigkeit gefüllt, später konnte die Methode durch kontinuierliche Perfusion der Katheter noch wesentlich verbessert werden.

Es wird unterschieden zwischen Kathetern, die eine seitliche Öffnung besitzen und deren distales Ende verschlossen ist, und Kathetern mit offener Spitze ('open-tip'). Es besteht die Möglichkeit, mehrere solcher Katheter mit einem Innendurchmesser von nur 1 - 2 mm zu einem Bündel zusammenzukleben und an verschiedenen Stellen des Ösophagus gleichzeitig Druckänderungen zu erfassen. Die Ösophagusmotilität wird dadurch nur unwesentlich beeinflusst.

Die manometrischen Meßergebnisse mit flüssigkeits-gefüllten Kathetern erwiesen sich als nicht sehr zuverlässig und selten reproduzierbar, und sie variierten stark zwischen den einzelnen Untersuchern (73). Wesentlich genauere Messungen wurden erreicht durch die Verwendung von flüssigkeitsperfun-

dierten Kathetern. An die Stelle einer gelegentlichen Spülung und Auffüllung des Systems trat die kontinuierliche Perfusion des Katheters. Dadurch konnten beispielsweise Luftblasen, welche die Druckübertragung störten, aus dem System entfernt und die Verlegung der distalen Katheteröffnung durch umgebende Mukosa verhindert werden. - Mit den auch in dieser Arbeit verwendeten flüssigkeitsperfundierte Kunststoffkathetern steht eine praktikable Methode zur Verfügung, die eine ausreichende Aussage über die Motilität des Ösophagus und des Gastrointestinaltraktes zuläßt (50).

Flüssigkeitsperfundierte Katheter finden bei den im folgenden beschriebenen Verfahren Anwendung:

Stationäres Meßverfahren: Bei Verwendung mehrerer Katheter mit Öffnungen in verschiedenen Höhen des oberen Gastrointestinaltraktes ist eine länger dauernde, kontinuierliche und zuverlässige manometrische Aufzeichnung möglich. Nicht geeignet ist diese Methode allerdings für die Druckerfassung in den sog. 'Hochdruckzonen' (oberer bzw. unterer Ösophagussphinkter). Gleichzeitige manometrische und radiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Sphinkteren sich im Verlaufe von Atem- und Kopfbewegungen, Schluckakten und bei Betätigung der Bauchpresse um mehr als 1,5 cm in beide Richtungen verlagern und dadurch die Katheter aus der Hochdruckzone herausrutschen können. Aus diesen Gründen sind reproduzierbare Ergebnisse in den genannten Sphinkterzonen mit dieser Methode kaum zu erhalten (73); die Sphinkterdruckwerte werden in der Regel zu niedrig wiedergegeben (20).

Durchzugsmethode: Die Durchzugsmethode nach *Waldeck*, bei der ein Katheter jeweils aus dem Magenfundus in den Ösophagus mit einer konstanten Geschwindigkeit zurückgezogen wird, eignet sich zur Erfassung tonischer Druckverläufe in Hochdruckzonen. Sie galt lange Zeit als die zuverlässigste Methode (50, 73). Nachteile des Verfahrens liegen in der Variabilität der gemessenen Sphinkterdruckwerte, die mehrmalige Messungen (mindestens drei Durchzugsmanöver) notwendig macht (20, 24). Der Patient muß darüber hinaus bei der

sog. 'rapid pull-through technique' während der Messung den Atem anhalten (24). Das Durchzugsmanöver selbst kann eine Erhöhung des Sphinkterdruckes hervorrufen (73). Langzeitbeobachtungen sind aus den genannten Gründen mit diesem Verfahren nicht möglich.

Direkte Druckwandler: Vergleichsstudien haben gezeigt, daß diese Druckwandler ('microtransducers') Kontraktionen des Ösophagus bzw. der Sphinkteren mit der gleichen oder sogar noch höheren Genauigkeit aufzeichnen als optimal perfundierte Katheter. Schwierigkeiten können sich jedoch ergeben aus der Temperaturempfindlichkeit der Druckwandler, aus ihrer vorgegebenen Orientierung auf nur einen Sektor der Ösophaguswand und ihrem fixen Abstand zueinander (73).

'Sleeve-Katheter' nach Dent (Abb. 2.5): Dieser flüssigkeitsperfundierte Katheter eignet sich zur kontinuierlichen Druckmessung im Bereich von Sphinkteren. Dabei handelt es sich um einen Silikonschlauch, der in einen 5,5 cm langen und 4 mm breiten, von zwei aufeinandergeklebten Silikonfolien gebildeten kapillären Spalt ('sleeve') mündet (50). Innerhalb dieses 5,5 cm langen Bezirkes wird der jeweils höchste einwirkende Druck registriert. Die Druckmessung wird - im Gegensatz zu stationären Kathetern - nicht durch Bewegungen des Sphinkters beeinträchtigt (20). Der 'Sleeve-Katheter' gibt somit die Möglichkeit, Sphinkterdruckwerte kontinuierlich und stationär über lange Zeit zu registrieren.

4.2 MOTILIN

Seit 1971 ist das gastrointestinale Hormon Motilin bekannt. *Brown, Mutt* und *Dwyburgh* berichteten von der Existenz eines Oligopeptides im Duodenum, das beim Hund Kontraktionen des Magenfundus stimuliert. Motilin ist aus 22 Aminosäurenresten aufgebaut und besitzt ein Molekulargewicht von 2700. Es hat keine molekulare Ähnlichkeit mit den Hormonfamilien um das Sekretin oder Gastrin (12).

Motilin entstammt einem Zellverband im Verdauungstrakt, der 1938 von dem österreichischen Pathologen *Feytaer* als die 'Hellen Zellen' beschrieben wurde. 'Helle Zellen' gelten heute als eine von drei Gruppen innerhalb des sog. 'APUD'-Zellsystems (Amine Content and Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Diese endokrin aktiven Zellen haben die Fähigkeit zur Aufnahme und Dekarboxylierung von Aminen und produzieren Polypeptide (28). Motilinzellen finden sich beim Menschen gehäuft im Duodenum und oberen Jejunum, und die meisten von ihnen sind als enterochromaffine Zellen zu bezeichnen (12, 25, 28, 49, 60). Entgegen früheren Beobachtungen (25, 59) konnten Motilinzellen neuerdings auch in der Mukosa des menschlichen Magenfundus und -antrums nachgewiesen werden (12). Darüber hinaus fand man Motilin enthaltende Neurone in der Submukosa und Muskulatur von Ösophagus, Magen, Dünndarm, Kolon und Gallenblase, ja sogar in bestimmten Bereichen des ZNS (12; Hund/Meerschweinchen: 31). Somit ist Motilin - neben Gastrin und Cholecystokinin - ein Hormon, das sowohl in der Mukosa des Verdauungstraktes als auch in Neuronen vorkommt (12).

Natürliche Stimuli für die endogene Freisetzung von Motilin sind bislang nicht bekannt. Ein Anstieg der Plasma-Motilin-Konzentration läßt sich erreichen durch eine intraduodenale Bolus-Infusion von 0,1 N HCl (12, 25, 55, 69) oder durch Verabreichung einer Fettmahlzeit (55). Unterschiedliche Ansichten bestehen hinsichtlich der Motilinfreisetzung durch intraduodenale Bolus-Injektion einer alkalischen Lösung (12, 25, 55, 69); wahrscheinlicher ist eine Abnahme der Motilin-

freisetzung, da sich durch intravenöse Infusion von synthetischem Sekretin mit konsekutiver Bikarbonatausschüttung des Pankreas und Alkalinisierung des Duodenums ein Abfall der Plasma-Motilin-Konzentration erreichen läßt (25).

Andererseits inhibiert Motilin im Sinne einer negativen Rückkoppelung die durch Sekretin stimulierte Pankreassekretion (12). - Intravenöse Glukosegabe führt zum Absinken des Plasma-Motilin-Spiegels (12, 25). Ebenso senkt eine Fütterung (12, 40) bzw. die Verabreichung einer Standardmahlzeit (25, 55) die Plasmakonzentration von Motilin. Untersuchungen an Hunden haben gezeigt, daß Motilin in ca. 100-minütigen Abständen während der interdigestiven Phase freigesetzt wird (40).

Motilin beeinflußt die sekretorischen Funktionen von Magen und Pankreas. Es stimuliert die gastrale Pepsinsekretion (12, 26). Es erhöht jedoch nicht die Ausschüttung von H^+ -Ionen oder Flüssigkeit (7, 25). Motilin inhibiert, wie bereits erwähnt, die durch Sekretin stimulierte Pankreassekretion. Unter Motilin kommt es zu einer geringfügig erhöhten Ausschüttung von Bikarbonat und Proteinen aus dem Pankreas (12). Motilin senkt darüber hinaus die Proteinbiosynthese in der menschlichen Magenschleimhaut, möglicherweise als Antagonist trophischer Effekte, welche über das Gastrin vermittelt werden (25).

Weitaus intensiver untersucht wurden die Motilinwirkungen auf die motorische Aktivität des Verdauungstraktes. Das auch in dieser Arbeit eingesetzte Hormon-Analogon 13-Norleucin-Motilin (13-NLE-M), bei dem in Position 13 die Aminosäure Methionin gegen Norleucin aus Gründen der Molekülstabilität ausgetauscht wurde, ist dem natürlichen Hormon (13-Methionin-Motilin) biologisch gleichwertig (76) und löst eine dem natürlichen interdigestiven myoelektrischen Komplex (IDMEK) ähnliche mechanische und myoelektrische Aktivitätsfront aus (52). Diese Aktivitätsfront ist gekennzeichnet durch

- einen annähernd simultanen Druckanstieg im unteren Ösophagussphinkter, Magenfundus und -antrum, in einem Teil der Fälle auch im Ösophaguskörper (tertiäre Peristaltik bis 30 mmHg),
- das Fortschreiten der Aktivitätsfront nach kaudal bis in das Ileum,

- eine relativ konstante Geschwindigkeit (10 cm/min im Dünndarm),
- eine lokale Dauer der Kontraktionen im Dünndarm von 5 - 10 min mit nachfolgender motorischer Ruhe.

Zwischen dem Serum-Plasma-Motilin-Spiegel und der Dauer des natürlich auftretenden interdigestiven Komplexes wurde beim Menschen noch keine Korrelation gefunden (50). In-vitro-Analysen (57, 68) haben ergeben, daß zur Induktion von Kontraktionen an Muskelpräparationen aus menschlichem Duodenum und Jejunum nur relativ geringe 13-NLE-M-Konzentrationen (5 ng/ml) notwendig sind, höhere hingegen (20 ng/ml) für die Ringmuskulatur des Magenantrums und des Kolons, und sehr hohe (2 µg/ml) für Muskelstreifen aus dem terminalen Ileum.

Motilin akzeleriert - wie im übrigen auch Cholecystokin (70) - die Dünndarmpassage. Nach intravenöser Verabreichung von 0,4 µg/kg/h 13-NLE-Motilin verkürzt sich die Transitzeit einer Bariumtestmahlzeit durch den Dünndarm auf die Hälfte (25). Ferner wird durch Infusion von 13-NLE-Motilin die Magenentleerung dosisabhängig verlangsamt (12, 25, 65) und der intraluminale Druck in Pylorus und Duodenum erhöht (25), gleichzeitig jedoch die motorische Aktivität (s.u.) im Bereich des Magenfundus und -antrums gesteigert (25). *Domschke* (25) interpretiert diese Kombination von Motilitätssteigerung und verzögerter Magenentleerung als eine von Motilin hervorgerufene Störung in der Koordination von Antrum, Pylorus und Duodenum.

Magenmotilitätssteigerung: Motilin stimuliert die motorische Aktivität von Antrum- und Fundustaschen des Hundemagens (8). Es resultiert ein dosisabhängiger Druckanstieg im Magen und Duodenum (25). Motilin stellt einen wesentlich stärkeren Stimulus für die Motilitätssteigerung am Hundemagen dar als Cholecystokin-Octapeptid (12) und übertrifft die Wirkung von Acetylcholin an der Muskulatur des Magens und des Duodenums um das 50-fache (Meerschweinchen: (25)). In-vitro-Versuche haben gezeigt, daß auch menschliche Muskelstreifen aus dem Magen sehr empfindlich auf 13-NLE-Motilin reagieren (68, 70).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte die beim Menschen durch 13-NLE-Motilin hervorgerufene Zunahme der motorischen Aktivität im Bereich des Magenfundus gut beobachtet werden. Die Motilitätssteigerung erfolgte in der Regel dosisabhängig. Die durchschnittlichen Werte für die Magenmotilität (gemessen mit Hilfe des Integrales unter der Gruppenkurve (Abb. 3.15 und Abb. 3.16)) lagen im gesamten Versuchszeitraum, besonders deutlich jedoch nach Atropinvorbehandlung, für das Kollektiv der gesunden Probanden teilweise signifikant über denen der Achalasie-Patienten. - Aufgrund dieser Tatsache ließe sich vermuten, daß bei der Achalasie neben den diskutierten Veränderungen am Stammhirn, an den Vagusfasern, im Plexus myentericus und an der glatten Muskulatur der Speiseröhre auch Störungen der Magenmotilität auftreten.

Wirkungsmechanismus: Es ist noch nicht ausreichend geklärt, auf welchem Wege die motorischen Wirkungen von Motilin vermittelt werden. *Domschke* et al. (25, 26) untersuchten die Wirkungen von natürlichem Motilin und seinen synthetischen Analoga an Muskelstreifen aus dem menschlichen Gastrointestinaltrakt in vitro. Es zeigte sich, daß unter diesen Bedingungen Motilineffekte nicht über einen cholinergen Mechanismus zustande kommen können, da weder Ganglienblockade durch Hexamethonium, Blockade der Überleitung im Axon durch Tetrodotoxin noch die Blockade der Reaktion von Acetylcholin mit Rezeptoren der postsynaptischen Membran durch Atropin die kontraktionssteigernde Wirkung von Motilin unterdrücken konnten.

Im selben Versuchsaufbau wurde auch der motilitätssteigernde Effekt von Acetylcholin untersucht (26). Es ergab sich, daß die Acetylcholinwirkung schwächer und wesentlich kürzer ausfiel als die von Motilin. Die aufeinanderfolgende Verabreichung von Atropin, Acetylcholin und Motilin zeigte, daß sich die Blockade der Motilitätssteigerung lediglich auf den Acetylcholinteil erstreckte, jedoch nicht auf den Anteil des Motilin (26). - Es wäre denkbar, daß Motilin eine Rolle im Ca^{++} - Transport der glatten Muskelzelle zukommt, da der Ca -Antagonist Verapamil in der Lage ist, Motilineffekte an der glatten Muskelzelle zu verhindern (25).

Einige Ergebnisse dieser Arbeit seien im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Motilin herausgegriffen:

- Achalasie-Patienten weisen am Ösophagus und in der Sphinkterzone (UÖS) nach Verabreichung von Motilin signifikant höhere Druckwerte auf als gesunde Versuchspersonen (Abb. 3.31 - Abb. 3.33). Ihre Reaktionsfähigkeit im Sinne einer raschen Drucksteigerung nach Motilingabe ist gegenüber gesunden Probanden besonders ausgeprägt. Als Beispiele seien hier die Abbildungen 3.17 bis 3.19 angeführt.
- Beide Kollektive zeigen nach Atropinvorbehandlung am 2. VT insbesondere am UÖS, teilweise jedoch auch in den Ösophagusableitungen Ö 1 und Ö 3, signifikant niedrigere Druckwerte als nach den gleichen Motilingaben des 1. VT ohne Prämedikation mit Atropin (Abb. 3.33).

Diese Phänomene könnten mit Hilfe des folgenden, allerdings vorwiegend hypothetischen Schemas erklärt werden (vgl. Abb. 4.1). Voraussetzungen:

- Motilin besitzt an der glatten Muskulatur des Ösophagus und des UÖS einen direkten Angriffspunkt (Motilinrezeptor?). Der Wirkungscharakter ist exzitatorisch (Kontraktion der glatten Muskulatur).
- Exzitatorische und inhibitorische Vagusfasern beeinflussen die Kontraktilität der glatten Muskulatur im Ösophagus und Sphinkterbereich (17). Acetylcholin (Ach) wird an der präsynaptischen Membran der Auerbach'schen Plexus freigesetzt und spielt die Rolle eines durch Atropin hemmbaren Transmitters einer muskarinischen Nervenendigung (34). Der Transmitter der postganglionären, inhibitorischen Fasern ist nicht-cholinerg und nicht-adrenerg (23).
- Motilin erhöht möglicherweise die Ach-Freisetzung aus myenterischen Nervenendigungen (54, 58).
- Roth (20) und Smith (66) vermuten bei der Achalasie einen Defekt der präganglionären Strecke im Sinne einer Verminderung bzw. einem Fehlen der (übergeordneten) argyrophilen Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus mit einer quantitativen Reduktion der Ach-Bildung (10).

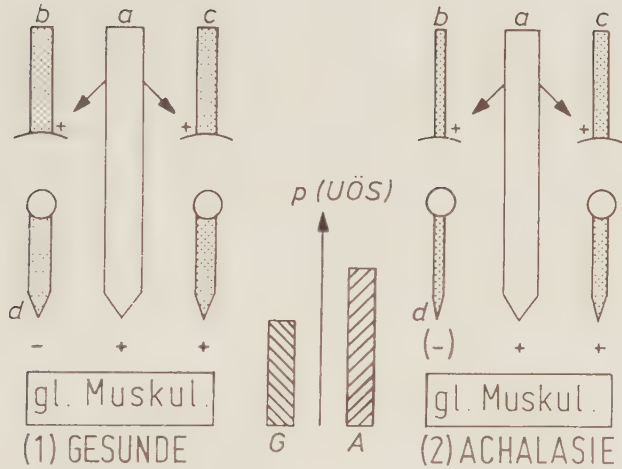
- Inhibitorische, nicht-cholinerge Neurone sollen von diesem Defekt bei der Achalasie stärker betroffen sein als cholinerge exzitatorische Neurone (10, 22).
- Möglicherweise kann durch Atropingabe nicht nur die endogene Freisetzung von Motilin und das Auftreten des motilin-induzierten 'interdigestiven myoelektrischen Komplexes' (IDMEK) verhindert werden (13), sondern durch direkte Beeinflussung auch die Motilinwirkung insbesondere am UÖS (41).

Zur Erläuterung der Abb. 4.1:

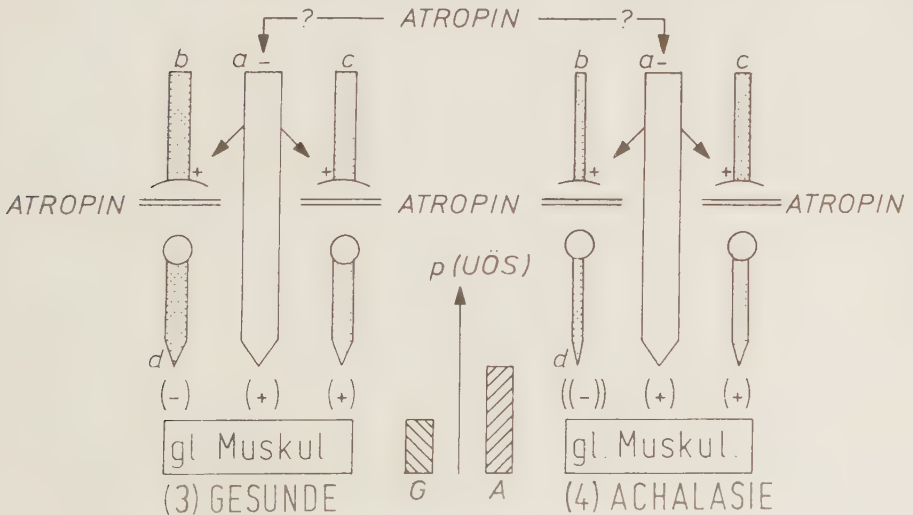
- (1) Bei gesunden Probanden (G) halten sich inhibitorische und exzitatorische Einflüsse des N. Vagus die Waage. Die Stimulation durch Motilin erstreckt sich auf beide Vagusanteile.
- (2) Bei Achalasie-Patienten (A) hingegen dominiert die Stimulation durch exzitatorische, cholinerge Fasern. Inhibitorische Nervenfasern sind von der Denervierung stärker betroffen. Es kommt ein im Vergleich zu gesunden Personen höherer Druck zustande.
- (3) und (4): Atropin als kompetitiver Antagonist des Ach (34) führt zu einer (partiellen) Blockade der Vaguseinflüsse. Um die Drucksenkung im UÖS am 2. VT erklärbar zu machen, muß für Atropin aber gleichzeitig auch eine Hemmung der Motilinwirkung gefordert werden.

Abb. 4.1 (S. 73): Obere Abbildungshälfte: Möglicher Wirkungsmechanismus von Motilin an der glatten Muskelzelle des oberen Gastrointestinaltraktes

Untere Abbildungshälfte: Blockade des Vagus- und Motilinanteiles durch Atropin



a Motilinwirkung
b inhibitorisch-
c exzitatorisch-cholinerger Vagusanteil
d nicht-cholinerger, nicht-adrenerger Transmitter



(Atropinvorbehandlung)

Hinsichtlich der Magenmotilität entstanden durch die Vorbehandlung mit Atropin in der hier vorliegenden Arbeit signifikante Drucksenkungen beim Vergleich der Motilitätsparameter unter Motilin allein (1. VT) mit denen nach Atropinvorbehandlung (2. VT). Vergleicht man die betreffenden Integrale (Abb. 3.15, Abb. 3.16, Tab. 3.9), so zeigt sich unter Prämedikation mit Atropin eine bei gesunden Probanden signifikante Beeinträchtigung der motilininduzierten Magenmotilität nach Motilin 0,1 µg/kg und Motilin 0,2 µg/kg sowie bei Achalasie-Patienten nach Gabe von Motilin in den Dosierungen 0,1 µg/kg und 0,4 µg/kg. Die Wirksamkeit von Atropin am zweiten Versuchstag läßt vermuten, daß in vivo auch am Magen cholinerge Mechanismen an der Vermittlung von Motilinwirkungen beteiligt sind.

Diese Annahme stünde in Einklang mit der Tatsache, daß, wie erwähnt, sowohl der motilininduzierte 'interdigestive myoelektrische Komplex' (IDMEK) als auch der parallel dazu verlaufende Anstieg des Plasma-Motilinspiegels durch Atropin hemmbar sind (13). - Die durch Motilin induzierte Steigerung des Druckes am UÖS ist durch Hexamethonium oder Atropin hemmbar und durch Prämedikation mit einer Kombination dieser beiden Substanzen vollständig unterdrückbar (41). Auch diese Tatsache zeigt eine Beteiligung cholinergischer Mechanismen am Zustandekommen von Motilineffekten auf.

Schließlich sei kurz hingewiesen auf die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen gastrointestinalen Hormone untereinander, sowie auf die (Mit-)Wirkung cholinergischer bzw. anticholinergischer Mechanismen gerade hinsichtlich der Freisetzung solcher GI-Hormone, z.B. des Gastrins. - Für Motilin sind Erkenntnisse über Interferenzen der einzelnen GI-Hormone nicht so zahlreich. Bekannt ist, daß motilininduzierte Kontraktionen durch Pentagastrin verhindert und durch CCK beeinträchtigt werden, daß hingegen Sekretin und VIP keinen Effekt aufweisen (40); daß das 'Bovine Pancreatic Polypeptide' (bPP) den Plasma-Motilinspiegel senkt (29) und daß Somatostatin die Freisetzung von Motilin (3) und folglich auch die motilininduzierte Motilität in Ösophagus und Magen hemmt (1).

Druckerhöhung im UÖS: Mit exogen zugeführtem Motilin (13-NLE-M) läßt sich der durchschnittliche Druck im unteren Ösophagussphinkter dosisabhängig und signifikant steigern. Der Maximaldruck wird innerhalb von 1 - 2 min erreicht, um danach kontinuierlich wieder abzufallen (51). Der stimulierende Effekt auf den UÖS ist auch mit natürlichem Motilin erreichbar (42). - Es besteht allerdings keine signifikante Korrelation zwischen den Plasma-Motilinspiegeln und den Sphinkterdruckwerten. Somit ist nicht geklärt (25), ob das (innerhalb von 3 - 4 min nach duodenaler Säureinstillation freigesetzte) natürliche Motilin tatsächlich die o.g. Druckerhöhung im UÖS verursacht.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte die dosisabhängige Steigerung des Sphinkterdruckes nicht in allen Fällen gezeigt werden. Sie ist jedoch bei beiden Testgruppen gut erkennbar

- am 1. Versuchstag (ohne Atropin) nach Verdoppelung der Motilindosis 0,2 µg/kg, und
- am 2. Versuchstag (mit Atropinvorbehandlung) nach Verdoppelung der Motilindosis 0,1 µg/kg.

(Abb. 3.13, Abb. 3.14)

4.3 ATROPIN

Die glatte Muskulatur des unteren Ösophagusanteils, nicht jedoch die des unteren Ösophagus sphinkters, wird autonom vom N. Vagus innerviert. Präganglionäre Fasern innerhalb des Vagusnerven ziehen zu Synapsen an Ganglienzellen im myenterischen Plexus. Postganglionäre Fasern des Plexus innervieren die glatten Muskelzellen. Die präganglionären Fasern sind cholinerg; als Transmitter in den postganglionären Neuronen werden neben Acetylcholin auch Peptide, ATP, und Serotonin diskutiert (18). Die Kontraktionswellen, die in Form von Peristaltik den Ösophagus passieren, werden durch fortschreitende Exzitation glatter Muskelzellen des Ösophagus ausgelöst.

Zwischen den einzelnen Schluckakten ist der untere Ösophagus sphinkter teilweise kontrahiert. Während des Schluckens erschlafft er, um sich anschließend noch stärker zu kontrahieren. Sowohl die Ruhekontraktion als auch die nachfolgende Erschlaffung werden zum Teil durch Acetylcholin vermittelt, das aus postganglionären Fasern des myenterischen Plexus freigesetzt wird. - Allerdings sind auch in der sympathischen Innervation des unteren Ösophagus sphinkters exzitatorische Fasern enthalten (17): etwa ein Drittel der Ruhekontraktion beruht auf der Wechselwirkung des Mediators Noradrenalin mit alpha-Rezeptoren der glatten Sphinktermuskelzelle.

Bezüglich der Auslösung einer Sphinkterrelaxation bestehen unterschiedliche Ansichten. Neben einer ganglionären Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) und einer darauf folgenden Inhibition glatter Sphinktermuskelzellen durch Adenosintriphosphat (ATP, (17)) werden für die Sphinktererschaffung auch β -adrenerge Nerven (10) verantwortlich gemacht. So erhöht beispielsweise der β -Blocker Propranolol den Ruhedruck im UÖS, während der β -Stimulator Isoproterenol ihn senkt (38).

Es existieren unterschiedliche Erklärungen für die unzureichende Relaxationsfähigkeit des UÖS bei der Achalasie. *Roß* (20) beispielsweise geht davon aus, daß die neuromuskulären Dysfunktionen bei der Achalasie am wahrscheinlichsten von einem Defekt in der cholinergen Innervation hervorgerufen werden. Dieser Defekt liegt vermutlich in der präganglionären Strecke (10) und geht einher mit einer verringerten Anzahl bzw. einem Fehlen von argyrophilen Ganglienzellen im Auerbach'schen Plexus der Ösophaguswand, denen eine übergeordnete Rolle in der neuralen Hierarchie zugesprochen wird (66). Der Ausfall zeigt sich in einer hypersensitiven Reaktion auf parasympathomimetische Stimulation (Cannon'sches Denervierungsgesetz, (11, 20)). Diese cholinerge Supersensitivität, die neben der Gastrinüberempfindlichkeit besteht, wird im Mecholyl-Test demonstriert, wo es zu Druckanstiegen über 25 mmHg nach s.c.-Injektion von Parasympathomimetika kommt (23).

Es wird außerdem die Auffassung vertreten, daß bei der Achalasie nicht-cholinerge, den UÖS inhibierende Nerven entweder gänzlich fehlen oder hinsichtlich ihrer Funktion in stärkerem Maße geschwächt sind als cholinerge, exzitatorische Neurone (10, 22).

Atropin vermindert (bzw. verhindert) an der glatten, nicht jedoch an der quergestreiften Ösophagussmuskulatur die Peristaltik. Am unteren Ösophagussphinkter kommt es nach Atropingabe zur Senkung des Sphinkterdruckes. Bei Katzen kann der Druckabfall 60 % des Ausgangswertes betragen, während Meerschweinchen keine signifikante Änderung aufweisen (30). Beim Menschen ergibt sich folgendes Bild:

- Drucksenkung bei Achalasie-Patienten um 60 %, bei gesunden Probanden um 73,7 % (*Dodds*, (22)),
- Drucksenkung bei Achalasie-Patienten um 21 %, bei gesunden Probanden um 36 % (eigene Beobachtung)*.

* Betrachtet man nicht den durchschnittlichen Druckabfall während der ersten vier Minuten nach Atropingabe, sondern die maximale Sphinkterdrucksenkung, so errechnet sich der Druckabfall folgendermaßen: G ca. 39,7 %, A ca. 38 %.

Das in dieser Arbeit am unteren Ösophagussphinkter beobachtete Überwiegen der Atropinwirkung bei gesunden Versuchspersonen ist insofern interessant, als dies im Einklang mit der Annahme einer quantitativen Reduktion der Acetylcholinbildung bei der Achalasie (10) stünde.

Motilinwirkungen sind durch Atropingabe antagonisierbar. Motilin erhöht möglicherweise die Freisetzung von Acetylcholin aus myenterischen Nervenendigungen (54, 58). Versuche an Hunden haben gezeigt, daß intravenöse Gaben von Atropin das zyklische Fasten-Plasma-Motilinmuster zum Verschwinden bringen (12) und daß am menschlichen UÖS der Effekt einer intravenösen Dosis von 0,1 µg/kg 13-NLE-Motilin durch gleichzeitige Atropingabe unterdrückt werden kann (51).

4.4 CHOLECYSTOKININ (CCK)

Cholecystokinin zählt zu den heterogenen Hormonen, d.h. CCK existiert in jeder Spezies in einer Anzahl verschiedener Molekülformen mit unterschiedlicher Bioaktivität. Es wird als makroheterogen bezeichnet, da es verschiedene Längen (5 Hauptkomponenten von CCK) und in Gehirn und Darm verschiedene Erscheinungsformen aufweisen kann; es wird weiterhin als mikroheterogen bezeichnet, da es nach der Translation zur Abänderung einzelner Aminosäurenreste kommen kann (z.B. Sulfatisierung, Amidbildung). Es existieren allein drei unterschiedliche CCK-Oktapeptide (CCK-OP) im Hirngewebe. Vermutlich handelt es sich bei den größeren CCK-Molekülformen (z.B. CCK-33 und CCK-39) um rein intrazelluläre Vorläufer, während CCK-8 und CCK-4 (evtl. auch CCK-12) die eigentlichen biologisch aktiven Formen darstellen (61).

Wenn man die gastrointestinalen Hormone nach ihrer Peptidstruktur einteilt, so muß CCK der Gastrin-Familie zugerechnet werden (28). Gastrin und CCK weisen ein identisches COOH-terminales Pentapeptidamid auf, das als kleinstes Bruchstück, welches das gesamte Aktivitätsspektrum beider Hormone zeigt, bezeichnet werden kann (43, 61). Darüber hinaus bestehen starke Ähnlichkeiten in der Aminosäurenanordnung von CCK und Met-Enkephalin (einem Bruchstück von Betalipoprotein), zwischen CCK / Gastrin und Caerulein (43) bzw. Phyllocaerulein* sowie eine (allerdings geringere) Ähnlichkeit zwischen CCK und Calcitonin.

CCK ist in endokrinen Zellen (humane intestinale I-Zelle (10)) des proximalen Darmtraktes enthalten und erreicht seine höchste Konzentration - in etwa vergleichbar der Lokalisation von Motilin - im Duodenum und proximalen Jejunum (9, 61**). Die höchsten CCK-Konzentrationen überhaupt wurden im Hirngewebe gefunden, besonders im Neocortex. Somit stellt das zentrale Nervensystem die Hauptproduktionsstätte für Cholecystokinin dar. Innerhalb des peripheren

* das sind Decapeptide, die in der Haut verschiedener Froscharten enthalten sind

** Untersuchungen an Schweinemukosa

Nervensystems erscheint CCK in Nerven des Ileums und des Kolons sowie des Pankreas. CCK-4, aber nicht CCK-8, stellt einen hochpotenten Stimulus für die Freisetzung von Insulin und Glukagon dar (61). Es wurde auch eine Versorgung der Harnblase und des distalen Uterusanteiles mit CCK-Nerven beobachtet. Die Freisetzung von CCK aus der Darmmukosa scheint durch Fette (63) und Proteine, eventuell auch durch essentielle Aminosäure und Magnesiumsulfat auslösbar zu sein (61).

Eine physiologische Funktion des CCK stellt die Inhibition von Kontraktionen des proximalen Magenanteiles und die daraus resultierende Senkung des intragastralen Druckes sowie die Verzögerung bzw. Verhinderung der Magenentleerung dar. Die gleiche Wirkung zeigen die Hormone Gastrin und Sekretin. Die drucksenkende Wirkung am Magenfundus nach Verabreichung von CCK führte auch in dieser Arbeit zu der Tatsache, daß beide Kollektive zu diesem Zeitpunkt die niedrigsten Motilitätswerte des 1. Versuchstages aufwiesen (Abb. 3.34).

Am distalen Magenanteil hingegen wird die Motilität durch CCK und Gastrin erhöht (19, 50). Darüber hinaus wird die intestinale Motilität durch CCK stimuliert in Form einer Zunahme der Peristaltik von Duodenum und Jejunum (35, 43), die durch Sekretengabe inhibiert werden kann (35). Pyloruskontraktionen werden durch CCK gesteigert (70) und interdigestive myoelektrische Komplexe beim Hund durch CCK (wie auch durch Pentagastrin) im proximalen Dünndarmabschnitt verhindert und weiter distal in der Häufigkeit ihres Auftretens vermindert (75). Nachdem in den distalen Darmabschnitten CCK-Nerven zahlreich auftreten, ist es wahrscheinlich, daß die intestinale Motilität u.a. durch die Transmitterfunktion des CCK reguliert wird. Einige Vermutungen gehen dahin, daß CCK-8 - zusammen mit anderen Hormonen des Intestinaltraktes - eine Funktion als Sättigungssignal besitzt (61).

Der Name 'Cholecystokinin' geht auf *Ivy* und *Oldberg* (1928) zurück, die einen hormonellen Mechanismus für die Kontraktionen und die Entleerung der Gallenblase bei Hunden verantwortlich machten. Später (1930 - 1933) wurde dieser CCK-Mechanismus beim Menschen ebenfalls nachgewiesen. - Unabhängig davon wurde 1943 von *Harper* und *Raper* eine von ihnen 'Pankreozymin' (PZ) genannte Substanz entdeckt, welche die exokrine Pankreasfunktion stimulierte. 1966 konnten *Mutt* und *Lorpes* zeigen, daß es sich bei CCK und PZ um ein und dieselbe Substanz handelte. Die ältere Bezeichnung 'Cholecystokinin' wurde beibehalten (43, 61).

Die normale Auslösung der Pankreassekretion folgt nach einem kombinierten Reiz durch den Vagus, das Sekretin und das Cholecystokinin. Die Zufuhr von reinem CCK ruft praktisch keine Sekretion hervor, während Sekretin lediglich eine Abgabe von Wasser und Bikarbonat verursacht (43). CCK, Caerulein und muskarinische Cholinergika setzen Pankreasenzyme frei. Verantwortlich für die exokrine Pankreasfunktion scheint CCK-8 zu sein, während CCK-4 die Freisetzung von Insulin und Glukagon induziert. Wie Gastrin zeigt auch CCK trophische Effekte, die für das Pankreaswachstum von erheblicher Bedeutung sein können (61). Daneben wird durch CCK die Magensekretion beeinflusst und die Gallesekretion der Leber gesteigert (43). Die sulphatisierte Tyrosylgruppe in Position 27 von CCK vermittelt die Gallenblasenkontraktion (61), welche im übrigen durch Atropin nicht hemmbar ist (43). CCK reguliert außerdem die Kontraktionen der glatten Muskulatur des Sphinkter Oddi (43, 61).

CCK scheint bezüglich seiner Wirkungen an Gallenblase und UÖS unempfindlich gegenüber Anticholinergika zu sein. Weder die CCK-vermittelte Kontraktion der Gallenblase (43, 61) noch die Tonussenkung am UÖS (33, 63) sind durch Atropin hemmbar (21, 43).

Beim Menschen führt die Verabreichung von CCK zu einer Senkung des Druckes im unteren Ösophagussphinkter. Die mit CCK-Oktapeptid (CCK-OP) maximal erreichbare Drucksenkung wird mit 60 % angegeben und ist innerhalb von vier Minuten nach der Injektion erreicht (62). Unter Umständen stellt die Sphinkterdrucksenkung durch CCK-OP eine Inhibition der durch Gastrin vermittelten UÖS-Tonussteigerung dar*. Beide Hormone haben sehr wahrscheinlich Affinität zum gleichen Rezeptor (62).

Der eigentliche Wirkungsmechanismus von CCK ist unbekannt. Möglich ist, daß CCK-OP postganglionäre, non-adrenerge, non-cholinerge inhibitorische Neurone, die für die Sphinktererschaffung verantwortlich sind, stimuliert. Abgesehen davon wird die Zirkulärmuskulatur, die eine UÖS-Kontraktion hervorruft, auf direktem Wege von CCK-OP exzitatorisch beeinflusst (4).

Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt von Hunden (40) haben gezeigt, daß CCK motilininduzierte Kontraktionen verhindern bzw. beeinträchtigen kann. Auch konnte in der vorliegenden Arbeit demonstriert werden, daß im Anschluß an verschiedene Motilingaben die Verabreichung von Cholecystokinin zu einer signifikanten Senkung des Sphinkterdruckes bei gesunden Probanden führte (Abb. 3.33). Diese Aussage gilt jedoch nicht für die Achalasie-Patienten.

Dodds, Dent, Hogan et al. (23) berichten von einem entgegengesetzten Verhalten von gesunden Probanden (G) und Achalasie-Patienten (A) auf CCK-Gabe am UÖS:

- Bei 7 G kommt es in 6 Fällen zu einer Drucksenkung im UÖS, in 1 Fall zu einer biphasischen Reaktion (Senkung-Hebung).
- Bei 24 A kommt es in 21 Fällen zu einer Drucksteigerung im UÖS, in 2 Fällen zu keiner Druckänderung und in 1 Fall zu einer Drucksenkung.

* So kann beispielsweise die durch Gastrin hervorgerufene Drucksteigerung in der Sphinkterzone durch Sekreteingabe verhindert werden (63).

Die Autoren verdeutlichen in einer Graphik (6 G, 6 A), daß dieses Verhalten (Drucksenkung bei G, Druckanstieg bei A) dosisabhängig ist (CCK-OP: 5 - 80 ng/kg). Sie gehen zur Erklärung dieses Verhaltens von einem zweifachen Angriffspunkt des CCK aus:

- zum einen soll CCK eine starke, stimulierende Wirkung auf postganglionäre inhibitorische Fasern haben, die an der neuromuskulären Endplatte der glatten Muskulatur des UÖS enden,
- zum anderen wird von ihnen eine etwas schwächere, direkte exzitatorische Wirkung von CCK an der glatten Sphinktermuskelzelle postuliert.

Daraus ergäbe sich für gesunde Probanden ein Überwiegen der inhibitorischen (Sphinktererschaffung), für Achalasie-Patienten ein Überwiegen der exzitatorischen Einflüsse (Sphinkterkontraktion). - Ferner berichten die Autoren vom Auftreten phasischer, repetitiver Kontraktionen im distalen Ösophagus

- bei G nach CCK-Gaben in höherer Dosierung (größer 10 ng/kg)
- bei der Mehrzahl der Achalasie-Patienten.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit lediglich für gesunde Probanden bestätigt werden (vgl. Tab. 4.1). Achalasie-Patienten zeigen am UÖS auf CCK-Gabe, abhängig von ihrem Ausgangsdruck,

- entweder eine Drucksenkung und keine repetitiven Kontraktionen im distalen Ösophagus (Ö 3) oder
- eine Drucksteigerung und repetitive Kontraktionen im distalen Ösophagus.

A) GESUNDE PROBANDEN

Von sechs gesunden Probanden zeigen

- 3 eine deutliche Drucksenkung im UÖS
- 2 eine angedeutete Drucksenkung im UÖS
- 1 keine Druckänderung im UÖS

- 3 eine Verstärkung der repetitiven Kontraktionen in Ö 3
- 1 unveränderte repetitive Kontraktionen in Ö 3
- 1 eine Reduktion der repetitiven Kontraktionen in Ö 3

B) ACHALASIE-PATIENTEN

Von sechs Achalasie-Patienten zeigen

- 3 eine deutliche Drucksenkung im UÖS
(Ausgangsdruck größer als 70 mmHg)
- 2 eine kurzfristige Drucksteigerung im UÖS
(ca. 90 s)
- 1 eine geringe Anhebung allein des phasischen
Sphinkterdruckanteils

- 3 eine starke (bzw. in 1 Fall verstärkte) repetitive
Peristaltik in Ö 3
- 3 keine repetitiven Kontraktionen in Ö 3

Die Achalasie-Patienten mit hohem Ausgangsdruck im UÖS
(größer als 70 mmHg) und Drucksenkung nach CCK-Gabe
zeigen keine repetitiven Kontraktionen in Ö 3.

Die Achalasie-Patienten mit niedrigerem Ausgangsdruck im UÖS
und einer zumindest kurzfristigen Drucksteigerung nach
CCK-Gabe zeigen repetitive Kontraktionen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- 1 Arimura A., Coy D.H., Chihara M. et al.
Somatostatin
in (14): Christensen J., 437-445 (1980)
- 2 Arndorfer R.C., Steff J.J., Dodds W.J. et al.
Improved Infusion System for Intraluminal
Esophageal Manometry
Gastroenterology 73, 23 (1977)
- 3 Arnold R., Lankisch P.G.
Somatostatin and the Gastrointestinal Tract
in: Clinics in Gastroenterology
Creutzfeldt W. (Ed.)
Vol. 9, No. 3, 733-754 (1980)
Saunders Cpy. London
- 4 Behar J., Biancani P.
Effect of Cholecystokinin-Octapeptide on
Lower Esophageal Sphincter
Gastroenterology 73, No. 1, 57-61 (1977)
- 5 Bettarello A., Pinotti H.W.
Chagasic Mega-Oesophagus
in: Clinics in Gastroenterology
Vol. 5, No. 1, 106 (1976)
Saunders Cpy. London
- 6 Brooks F.P. (Ed.)
Achalasia
in: Gastrointestinal Pathophysiology
2. Aufl., 72-82 (1978)
Oxford Univ. Press
- 7 Brown J.C., Cook M.A., Dryburgh J.R.
Motilin, a Gastric Motor Activity Stimulating
Polypeptide: The Complete Amino Acid Sequence
Can. J. Biochem. 51, 533-537 (1973)
- 8 Brown J.C., Mutt V., Dryburgh J.R.
The Further Purification of Motilin, a Gastric
Motor Activity Stimulating Polypeptide from the
Mucosa of the Small Intestine of Hogs
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, 399-405 (1971)
- 9 Bryant M.G., Bloom S.R.
Distribution of the Gut Hormones in the
Primate Intestinal Tract
Gut 20, 653-659 (1979)

- 10 Buchan A.M.J., Polak J.M., Solcia E. et al.
Electron Immunohistochemical Evidence for the
Human Intestinal I Cell as the Source of CCK
Gut 19, 403-407 (1978)
- 11 Cannon W.B.
A Law of Denervation
Amer. J. med. Sci. 198, 737 (1939)
- 12 Chey W.Y., Lee K.Y.
Motilin
Clinics in Gastroenterology
Vol. 9, No. 3, 645-654 (1980)
- 13 Chey W.Y., Lee K.Y., Tai H.H.
Endogenous Plasma Motilin Concentration and
Interdigestive Myoelectric Activity of the
Canine Duodenum
in (14): Christensen J., 355-358 (1980)
- 14 Christensen J. (Ed.)
Gastrointestinal Motility
Raven Press, New York (1980)
- 15 Creasey W.A.
Drug Disposition in Humans
193 (1979)
- 16 Dandekar N.V., Heffernon E.W., Ellis F.H. jr.
Esophageal Achalasia and Carcinoma of the Esophagus
Lahey Clin. Bull. 21, 112-115 (1972)
- 17 Davenport H.W.
Physiology of the Digestive Tract
Year Book Medical Publ. Inc., Chicago
9-11 (1966)
- 18 Davenport H.W.
Physiology of the Digestive Tract
Year Book Medical Publ. Inc., Chicago
(1977)
- 19 Debas H.T., Farooq O., Grossman M.I.
Inhibition of Gastric Emptying is a
Physiological Action of CCK
Gastroenterology 68, No. 5, Part 1,
1211-1217 (1975)
- 20 Dent J.
A New Technique for Continuous Sphincter
Pressure Measurement
Gastroenterology 71, 263-267 (1976)
- 21 Dent J., Dodds W.J., Hogan W.J.
Pressor Effect of Cholecystokinin-Octapeptide on
the Opossum Lower Esophageal Sphincter
in (14): Christensen J., 43-44 (1980)

- 22 Dodds W.J.
Persönliche Mitteilung
(1980)
- 23 Dodds W.J., Dent J., Hogan W.J. et al.
Paradoxical Lower Esophageal Sphincter Contraction
Induced by Cholecystokinin-Octapeptide in Patients
with Achalasia
Gastroenterology 80, 327-333 (1981)
- 24 Dodds Wylie J., Dodds Walter J.
Measurement of LES Pressure
Gastroenterology 79, No. 3, 588-591 (1980)
- 25 Domschke W.
Motilin: Spectrum and Mode of Gastrointestinal Actions
The American Journal of Digestive Diseases, New Series
Vol. 22, No. 5, 454-461 (1977)
- 26 Domschke W., Strunz U., Mitznegg P. et al.
13-Norleucin-Motilin: Analyse der Wirkungen auf den
Gastrointestinaltrakt
in: Die Naturwissenschaften, 61. Jahrgang, Heft 8
Springer Verlag (1974)
- 27 Ellis F.H., Gibb S.P., Crozier R.E.
Esophagomyotomy for Achalasia of the Esophagus
Gastroenterology 11, 234, (1980)
- 28 Femppel J., Domschke W.
Pathophysiologie gastrointestinaler Hormone
Internistische Welt 6, 208-211 (1979)
Schattauer Verlag
- 29 Floyd J.C. jr.
Pancreatic Polypeptide
in: Clinics in Gastroenterology
Vol. 9, No. 3, 657-678 (1980)
Saunders Cpy. London
- 30 Fournet J., Snape W.J., Cohen S.
The Cholinergic Component of Lower Esophageal
Sphincter Pressure: A Comparison of Findings in the
Opossum and in the Cat
in (14): Christensen J., 11-18 (1980)
- 31 Fox J.E.T., Track N.S., Daniel E.E.
Motilin: Its Presence and Function in Muscle Layers
of the Gastrointestinal Tract
in (14): Christensen J., 59 - 65 (1980)
- 32 Gilman A., Goodman L.
The Pharmacological Basis of Therapeutics
126 (1980)

- 33 Go V.L.W.
The Physiology of Cholecystokinin
in: Gut Hormones
Bloom S.R. (Ed.)
203-207 (1978)
Verlag Churchill Livingstone, London
- 34 Greeff K., Wirth K.E.
in: Pharmakologie und Toxikologie
Forth W., Henschler D., Rummel W. (Ed.)
2. Aufl., 78-86 (1977)
BI Wissenschaftsverlag Mannheim
- 35 Gutierrez J.G., Chey W.Y., Dinoso V.P.
Actions of Cholecystokinin and Secretin on
the Motor Activity of the Small Intestine in Man
Gastroenterology 67, No. 1, 35-41 (1974)
- 36 Harley H.R.S.
Achalasia of the Cardia
Kap. 4, 39 (1978)
Dorset Press, Dorchester
- 37 Heberer G., Witte J.
in: Chirurgie
Heberer G., Köle W., Tscherne H. (Ed.)
3. Aufl., 256-258 (1980)
Springer Verlag
- 38 Hendrix T.R., Yardley J.H.
Consequences of the Gastro-Oesophageal Reflux
in: Clinics in Gastroenterology
Vol. 5, No. 1, 155-156 (1976)
Saunders Cpy. London
- 39 Hornborstel H.
Achalasia
in: Innere Medizin in Praxis und Klinik
Hornborstel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Ed.)
2. Aufl., Band 4, 15.26-15.28 (1978)
Thieme Verlag Stuttgart
- 40 Itoh Z., Takeuchi S., Aizawa I. et al.
Recent Advances in Motilin Research:
Its Physiological and Clinical Significance
Adv Exp Med Biol 106, 241-257 (1978)
- 41 Jennewein H.M.
Motilin and Lower Esophageal Sphincter
in (14): Christensen J., 359-362 (1980)
- 42 Jennewein H.M., Hummelt H., Siewert R. et al.
The Motor-Stimulating Effect of Natural Motilin
on the Lower Esophageal Sphincter, Fundus, Antrum
and Duodenum in Dogs
Digestion 13, 246-250 (1975)

- 43 Jorpes J.E.
Über die Entstehung und Wirksamkeit von
Cholecystokinin-Pankreozymin
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 292-296 (1969)
- 44 Kaess H.
Achalasia
in: Innere Medizin
Schettler G. (Ed.)
Band 2, 299-300 (1980)
Thieme Verlag Stuttgart
- 45 Kaye M.D., Demeules J.E.
Achalasia and Diffuse Oesophageal Spasm in Siblings
Gut 20, 811-814 (1979)
- 46 Kilpatrick Z.M., Milles S.S.
Achalasia in Mother and Daughter
Gastroenterology 62, 1042-1046 (1972)
- 47 Kronecker H., Meltzer S.
Der Schluckmechanismus, seine Erregung
und seine Hemmung
Archiv für Anatomie und Physiologie,
Suppl. 7, 348-362, Leipzig (1883)
- 48 Lederer P.C., Lux G., Femppel J.
Neurogene Störungen des Magen-Darm-Traktes
Akt. Neurol. 8, 34-42 (1981)
Thieme Verlag Stuttgart
- 49 Lise M., Perrino G., Cordioli G.P. et al.
The Autonomic Nervous System in Esophageal Achalasia
Chir. Gastroent. 6, 103 (1972)
- 50 Lux G.
Interdigestive intestinale Aktivität - manometrische,
myographische und sekretionsanalytische Untersuchungen
bei Normalprobanden und bei Patienten mit Colon spasticum,
chronischer Pankreatitis und Refluxkrankheit der Speise-
röhre
Habilitationsschrift
Med. Klinik der Universität Erlangen (1980)
- 51 Lux G., Rösch W., Domschke S. et al.
Intravenous 13-NLE-Motilin Increases the Human Lower
Esophageal Sphincter Pressure
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 39, 75-79 (1976)
- 52 Lux G., Strunz U., Domschke S. et al.
Motilin and Interdigestive Myoelectric and Motor
Activity of Small Intestine in Man: Lack of Causal
Relationship
Scand. J. Gastroent. 13, Suppl. 49, 118 (1978)

- 53 Martini G.A., Wienbeck M.
Achalasie
in: Klinische Pathophysiologie
Siegenthaler W. (Ed.)
4. Aufl., 776-777 (1979)
Thieme Verlag Stuttgart
- 54 Meissner A.J., Bowes K.L., Zwick R. et al.
Effect of Motilin on the Lower Esophageal Sphincter
Gut 17, 925-932 (1976)
- 55 Mitznegg P., Bloom S.R., Christofides N. et al.
Release of Motilin in Man
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 39, 53-56 (1976)
- 56 Mitznegg P., Bloom S., Domschke W. et al.
Pharmacokinetics of Motilin in Man
Gastroenterology 72, 413 (1977)
- 57 Mitznegg P., Strunz U., Domschke W. et al.
Proceedings: Analysis of the Motor Effect of Synthetic
Motilin on Animal and Human Smooth Muscle in Vitro
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 287, Suppl. R 45
(1975)
- 58 Morgan K.G., Go V.L.W., Szurszewski J.H.
Motilin Increases the Influence of Excitatory Myenteric
Plexus Neurons on Gastric Smooth Muscle in Vitro
in (14): Christensen J., 129 (1980)
- 59 Pearse A.G., Polak J.M., Bloom S.R. et al.
Enterochromaffin Cells of the Mammalian Small Intestine
as the Source of Motilin
Virchows Arch. (Zellpathol.) 16 (2), 111-120 (1974)
- 60 Polak J.M., Pearse A.G.E., Heath C.M.
Complete Identification of Endocrine Cells in the
Gastrointestinal Tract Using Semi-thin-thin Sections
to Identify Motilin Cells in Human and Animal Intestine
Gut 16, 225-229 (1975)
- 61 Rehfeld J.F.
Cholecystokinin
Clinics in Gastroenterology
Vol. 9, No. 3, 593-607 (1980)
Saunders Cpy. London
- 62 Resin H., Stern D.H., Sturdevant R.A.L. et al.
CCK and the LES
Gastroenterology 64, 946 (1973)
- 63 Resin H., Stern D.H., Sturdevant R.A.L. et al.
Effect of the C-Terminal Octapeptide of Cholecystokinin
on Lower Esophageal Sphincter Pressure in Man
Gastroenterology 64, No. 5, 946-949 (1973)

- 64 Roth J.L.A.
Achalasia and Other Motor Disorders of the Esophagus
Bockus H.L. (Ed.)
Gastroenterology, Bd. 1, 191-242 (1974)
Saunders Verlag
- 65 Ruppin H., Domschke S., Domschke W. et al.
Effects of 13-NLE-Motilin in Man - Inhibition of
Gastric Evacuation and Stimulation of Pepsin Secretion
Scand. J. Gastroent. 10, 199-202 (1975)
- 66 Smith B.
Achalasia of the Cardia
in: The Neuropathology of the Alimentary Tract
25-34 (1972)
Verlag E. Arnold, London
- 67 Smith B.
The Neurological Lesion in Achalasia of the Cardia
Gut 11, 388-391 (1970)
- 68 Strunz U., Domschke W., Mitznegg P. et al.
Analysis of the Motor Effects of 13-NLE-Motilin on
the Rabbit, Guinea Pig, Rat and Human Alimentary
Tract in Vitro
Gastroenterology 68, No. 6, 1485-1491 (1975)
- 69 Strunz U., Mitznegg P., Domschke W. et al.
Acid Releases Motilin from Human Duodenum in Vitro
Acta Hepatogastroenterol (Stuttgart) 24 (6),
456-457 (1977)
- 70 Thomas P.A., Akwari O.E., Kelly K.A.
Hormonal Control of Gastrointestinal Motility
World J. Surg. 3/5, 545-552 (1979)
- 71 Vantrappen G., Janssens J., Hellemans J. et al.
Achalasia, Diffuse Esophageal Spasm, and Related
Motility Disorders
Gastroenterology 76, 450-457 (1979)
- 72 Wienbeck M.
Achalasia
in: Funktionsstörungen der Speiseröhre
Siewert R., Blum A.L., Waldeck F. (Ed.)
154-178 (1976)
Springer Verlag
- 73 Wienbeck M.
The Present Status of Esophageal Manometry
Acta Hepatogastroenterol 23, 59-67 (1976)
Thieme Verlag, Stuttgart
- 74 Wiesmann E.
Medizinische Mikrobiologie
4. Aufl., 393 (1978)
Thieme Verlag, Stuttgart

- 75 Wingate D.L., Pearce E.A.
Quantitative Comparison of the Effects of
CCK, Secretin, and Pentagastrin on
Gastrointestinal Myoelectric Activity
in the Conscious Fasted Dog
Gut 19, 593-601 (1978)
- 76 Wunsch E., Brown J.C., Deimer K.H. et al.
Zur Synthese von Norleucin-13-Motilin
(vorläufige Mitteilung)
Z. Naturforscher (C) 28, 235-240 (1973)

VERGLEICHENDE MANOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ACHALASIE-PATIENTEN UND GESUNDEN PROBANDEN - WIRKUNG VON MOTILIN, CHOLECYSTOKININ UND ATROPIN AM OBEREN GASTROINTESTINALTRAKT, M. Kohler, Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Zusammenfassung:

Manometrische Hauptkennzeichen der Achalasie sind das Fehlen der primären schluckreflektorischen Peristaltik im Speiseröhrenkörper und das Fehlen der damit verbundenen Erschlaffung des unteren Ösophagus sphinkters (UÖS). Der Basaldruck im Bereich des UÖS ist gegenüber gesunden Probanden erhöht. Als Ursache wird u.a. eine Denervation, insbesondere ein Untergang von myenterischen Neuronen in den Auerbach'schen Plexus der Speiseröhre vermutet. - In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich bei der Achalasie eine Hypersensitivität des denervierten Organs auf die Verabreichung von Motilin (Mot) und Cholecystokinin (CCK) ergibt und inwieweit solche Peptidwirkungen durch Atropingabe zu hemmen sind.

Sieben gesunden Probanden (G) und sieben Achalasie-Patienten (A) wurden in 30-minütigen Abständen folgende Substanzen verabreicht: am 1. VT (=Versuchstag) Mot. 0,1 / 0,2 / 0,4 µg/kg/h sowie CCK 1 IE/kg/h; am 2. VT 0,012 mg/kg/h Atropin sowie die o.g. Motilinalgaben. Der Druck wurde mit kontinuierlich perfundierten Kathetern im mittleren (Ö 1) und unteren Ösophagusdrittel (Ö 3), UÖS ('sleeve'-Katheter nach Dent) und Magenfundus (F) registriert.

1. VT: An den Ableitungsstellen Ö 1, Ö 3 und UÖS zeigten Achalasie-Patienten während des gesamten VT höhere Druckwerte als G. Ein signifikant unterschiedliches Druckverhältnis A/G ergab sich nach Gabe von Mot. 0,2 µg/kg in Ö 1 und Ö 3 sowie nach CCK am UÖS. Am Magenfundus ließ sich bei beiden Gruppen eine dosisabhängige Steigerung der Magenmotilität feststellen. Allerdings waren die bei A im Fundus abgeleiteten Werte niedriger als bei G, und zwar signifikant niedriger nach Verabreichung von Mot. 0,2 µg/kg, deutlich niedriger nach Gabe von Mot. 0,4 µg/kg. Nach CCK-Gabe erwies sich in F das Verhältnis G/A als ebenfalls signifikant unterschiedlich ($G > A$).

2. VT: Der Druckunterschied zwischen den beiden Kollektiven A und G war unter Atropinvorbehandlung nach Gabe von Mot. 0,2 µg/kg und Mot. 0,4 µg/kg in den Ösophagusableitungen geringer als am 1. VT. Die Druckrelation allerdings ($G < A$) blieb erhalten (Ö 1, Ö 3, UÖS). Am Magenfundus (hier wieder $G > A$) wurde nach Atropinprämedikation in der Mehrzahl der Fälle die Motilität beider Gruppen gegenüber dem 1. VT abgeschwächt (Mot. 0,1 / 0,2 / 0,4 µg/kg). Die Gabe von Atropin verursachte am UÖS bei A und G eine deutliche Senkung des Sphinkterdruckes sowie im weiteren Verlauf (Mot. 0,1 bis 0,4 µg/kg) eine z.T. signifikante Drucksenkung gegenüber dem 1. VT.

6-Min.-Intervall: Eines der wichtigsten Ergebnisse der Auswertung der 6-Minuten-Intervalle ist die Tatsache, daß A ungeachtet der verabreichten Substanz (Motilin, Cholecystokinin) und ungeachtet des Versuchstages (d.h. einer Atropinvorbehandlung) manometrisch sicher erkennbar sind an ihren gegenüber G durchwegs* signifikant höheren Druckwerten (Ö 1, Ö 3, UÖS).

* 2 Ausn.: s. S. 62

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. *Lux*

danke ich für die Überlassung des Themas
und die vielfältige Förderung,

Herrn Dr. med. J. *Tempel* (†) und
Herrn Dr. med. P.C. *Ledener*

für ihr echtes Interesse,
ihre tatkräftige Hilfe und Unterstützung.

LEBENS LAUF

=====

Als zweiter Sohn des Beamten Wilhelm Kohler und seiner Ehegattin Henriette Kohler, geb. Nahmer, wurde ich, Eduard Karl Manfred Kohler, am 9.12.1956 in Würzburg geboren.

Mein Ausbildungsweg:

Sommer 1963	Volksschulausbildung in der Goetheschule Würzburg bis zur 4. Klasse
Sommer 1967	Besuch des Röntgen-Gymnasiums Würzburg
Sommer 1973	Kollegstufe am Friedrich-Koenig-Gymnasium Würzburg
Juni 1975	Abitur (nach 13 Zeitschuljahren)
Frühjahr '77	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Würzburg
Frühjahr '79	Ärztliche Vorprüfung
Frühjahr '80	1. Ärztliche Prüfung, danach Studienplatzwechsel an die Universität Erlangen-Nürnberg
Frühjahr '82	2. Ärztliche Prüfung
10.5.83	3. Ärztliche Prüfung
18.5.83	Approbation

